

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TERAPIA BIOLÓGICA PARA EL  
TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN  
LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL**

**TESIS DOCTORAL**

**TATIANA SANZ SÁNCHEZ**

**Mayo, 2008**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al Dr. Esteban Daudén, por su infatigable entusiasmo, su gran capacidad de trabajo y sus valiosas enseñanzas a lo largo de este estudio, sin su estímulo y esfuerzo no hubiera sido posible esta tesis.**

**Al Dr. Amaro García Díez, por su dedicación y el esfuerzo en la mejora de la dermatología que me ha transmitido a lo largo del camino de esta profesión.**

**A los compañeros del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de la Princesa, agradeciendo su estrecha colaboración.**

**A los estadísticos: Jesús Garrido, Luz Samaniego y Olga Espallardo por su ayuda en el análisis de los datos del estudio.**

**A mis padres, que con sus innumerables sacrificios y ayudas han permitido que haya llegado este momento.**

**A Jose Alfonso, que con su comprensión y apoyo ha contribuido a finalizar este proyecto.**

**Al pequeño Alberto, que con su cariño y alegría me ha aportado las fuerzas e ilusión necesarias para seguir trabajando y completar este trabajo.**

**A los pacientes por contribuir a un mejor y mayor conocimiento de la psoriasis, mi más sincero agradecimiento.**

## ÍNDICE

<b>1. Introducción.</b>	<b>1</b>
<b>2. Objetivos del estudio</b>	<b>40</b>
<b>3. Material y método</b>	<b>42</b>
<b>4. Tratamiento con etanercept</b>	<b>51</b>
<b>Pacientes</b>	<b>52</b>
<b>Resultados</b>	<b>56</b>
<b>Análisis de datos y discusión de resultados</b>	<b>66</b>
<b>5. Tratamiento con infliximab</b>	<b>74</b>
<b>Pacientes</b>	<b>75</b>
<b>Resultados</b>	<b>78</b>
<b>Análisis de datos y discusión de resultados</b>	<b>88</b>
<b>6. Tratamiento con efalizumab</b>	<b>95</b>
<b>Pacientes</b>	<b>96</b>
<b>Resultados</b>	<b>99</b>
<b>Análisis de datos y discusión de resultados</b>	<b>109</b>
<b>7. Tratamiento con adalimumab</b>	<b>115</b>
<b>Pacientes</b>	<b>116</b>
<b>Resultados</b>	<b>118</b>
<b>Análisis de datos y discusión de resultados</b>	<b>126</b>
<b>8. Valoración global</b>	<b>131</b>
<b>9. Conclusiones</b>	<b>139</b>
<b>10. Bibliografía</b>	<b>142</b>

# **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una dermatosis crónica que tiene una prevalencia en España de 1,5%.<sup>(1)</sup> Es una enfermedad que cursa en brotes y cuya evolución es irregular. Se acompaña de artropatía psoriásica entre el 5 y 36 % de los pacientes, reduciendo la capacidad funcional de los mismos.

Tanto la evolución irregular e imprevisible de la psoriasis como la variabilidad clínica de sus lesiones en diferentes pacientes, dificulta la medición de la intensidad de la enfermedad y la valoración del impacto que tiene la psoriasis para el paciente en su calidad de vida. Además del efecto emocional y personal, la psoriasis tiene repercusión sobre las actividades diarias. El paciente siente una estigmatización social, humillación y vergüenza por su enfermedad. Tiene sensación de falta de control sobre su vida por sus brotes inesperados. La psoriasis afecta a su autoestima por observar limitada sus oportunidades sociales y afectivas. Por la sensación de desesperanza respecto a la curación y por la falta de efectividad de los tratamientos de conseguir un buen control de la enfermedad a largo plazo, estos pacientes se sienten frustrados. <sup>(2-8)</sup> Por todo ello, en nuestro trabajo queremos realizar una valoración no sólo desde el punto de vista médico con mediciones cuantitativas y cualitativas sino también desde el punto de vista del paciente.

El 25% de los pacientes psoriásicos presentan una psoriasis moderada o grave y requieren tratamiento sistémico y/o fototerapia. Los tratamientos sistémicos clásicos están asociados a efectos potencialmente graves, sobre todo en terapia a largo plazo. <sup>(9)</sup> Por ello se establecen estrategias de tratamiento rotatorio, secuencial o combinado para minimizar riesgo de estos efectos secundarios. <sup>(10)</sup> Por otra parte las terapias clásicas

están limitadas en algunos pacientes por sus comorbilidades asociadas: hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, dislipemia, hepatopatía etc... De esta situación, surge la necesidad de encontrar nuevos tratamientos. Un tratamiento ideal para la psoriasis sería: una terapia eficaz, con un buen perfil de tolerancia y seguridad a largo plazo, sin toxicidad acumulada, sin interacciones medicamentosas, que evite los rebrotes de la enfermedad, con un cumplimiento terapéutico alto y por último, un elevado grado de satisfacción del paciente. Con los avances en el conocimiento de la patogénesis de la psoriasis surgen las llamadas “terapias biológicas”. La etiología de la psoriasis es aún desconocida, aunque se considera que múltiples factores intervienen de forma conjunta, tanto factores genéticos como factores desencadenantes. Es una patología inflamatoria mediada por células T. (11) La activación del sistema inmune se inicia cuando un antígeno, del cual el origen exógeno o endógeno se desconoce, es reconocido por la célula presentadora de antígeno (CPA). La CPA internaliza el antígeno a nivel de la epidermis y los fragmentos degradados del mismo son presentados en su superficie. Así, activada la CPA, migra al ganglio linfático, donde se encuentra con los linfocitos. Si el linfocito reconoce ese fragmento de antígeno, presentado por CPA, interacciona con ella, dando lugar a la activación y expansión clonal de una población de células T-memoria-efectoras. Esa unión se realiza a través de moléculas de adhesión, con una estimulación primaria y secundaria. Al activarse el linfocito, adquiere nuevos antígenos en su superficie que le permiten salir del ganglio linfático y entrar en el torrente circulatorio. El antígeno leucocitario cutáneo se encarga de iniciar la unión del linfocito al epitelio de las vénulas postcapilares. Posteriormente se produce la extravasación hacia el tejido inflamado. Con la llegada del linfocito T a la piel inflamada, se pone en marcha una serie de interacciones celulares y la liberación de múltiples citoquinas por

los diferentes tipos celulares, que darán paso a la angiogénesis, hiperproliferación queratinocítica y la formación de la placa epidérmica.

La terapia biológica está basada en el empleo de proteínas, que imitan a las proteínas naturales (biológicas). Estos fármacos se generan por biología molecular mediante tecnología recombinante de ADN. Estas moléculas van dirigidas a bloquear de forma selectiva mecanismos moleculares específicos, en particular aquellos que intervienen en la patogenia de la psoriasis, de modo que tengan menor repercusión sobre el sistema inmune global, minimizando así sus efectos adversos. Se clasifican en proteínas de fusión (por ejemplo, etanercept) y anticuerpos monoclonales que pueden ser: quiméricos (infliximab), humanizados (efalizumab) y humanos (adalimumab). Estas proteínas están diseñadas para unirse a las dianas extracelulares de los linfocitos, inhibiendo de forma selectiva la activación y maduración de la célula presentadora de antígeno, la activación y proliferación de linfocitos T, su migración a la piel, su función efectora o reactivación y liberación de citocinas, evitando una inmunosupresión global. (12,13)

Los agentes biológicos se pueden clasificar en función de sus dianas celulares:

- Fármacos anti-TNF (Factor de Necrosis Tumoral): infliximab, etanercept y adalimumab.

- Fármacos anticélulas T: efalizumab.

Según las directrices de “British Association of Dermatologist” publicadas en 2005, estos fármacos irían dirigidos a aquellos pacientes que presenten una psoriasis grave de más de 6 meses de evolución, resistente al tratamiento convencional o en aquellos que esté contraindicada las terapias clásicas como: ciclosporina, metotrexate, retinoides orales o fototerapia y sean candidatos de terapia sistémica. Consideran grave una psoriasis con un PASI (Índice de Intensidad y Gravedad de la Psoriasis) mayor o igual a

10, BSA (Área Corporal Afectada) mayor o igual a 10 o una puntuación en el DLQI (Índice de Calidad de Vida Dermatológico) superior a 10. (14)

## **FÁRMACOS ANTI-TNF**

El TNF alfa es un potente inductor de la síntesis de otras citoquinas como la IL-1, IL-6 y el GM-CSF. También estimula las células endoteliales para expresar moléculas de adhesión que atraen a los leucocitos en las lesiones inflamatorias. Su acción se inicia por la unión al los receptores de membrana P55 y P75, que se expresan en múltiples células entre ellas queratinocitos, neutrófilos, células endoteliales y fibroblastos. (15)

En la piel es una citoquina producida por queratinocitos y células dendríticas. En el paciente con psoriasis se encuentran los niveles de TNF alfa altos en suero y en la piel. Esta molécula tiene múltiples efectos potenciales en la patogénesis de la psoriasis:

1. Induce la maduración de las células de Langerhans, estimula y facilita su migración de la piel al ganglio linfático, donde se produce la activación de linfocito T al reconocer el antígeno.
2. Induce la síntesis de moléculas de adhesión en las células endoteliales y los queratinocitos que influyen en la migración celular en la piel.
3. Tiene un efecto directo en la proliferación y maduración de los queratinocitos.

## **ETANERCEPT**

### **Estructura química**

El etanercept es una proteína recombinante, completamente humana y dimérica constituida por la fusión de 2 receptores solubles humanos naturales del factor de necrosis tumoral (p75) y la fracción constante de una IgG 1 humana. (16)



**Mecanismo de acción.**

Se une de forma reversible, competitiva, tanto al TNF alfa como al beta libre circulante y unido a la membrana. Así evita su unión a los receptores específicos en la superficie celular de las células diana, por lo que se produce una inhibición de la acción proinflamatoria del TNF. Esta inhibición es 50 veces más potente que los receptores solubles biológicos porque se puede unir a dos moléculas de TNF.

Etanercept también induce la apoptosis de células dendríticas localizadas en la dermis de las placas de psoriasis en pacientes respondedores después de un mes de comenzar el tratamiento. (17)

Por otra parte, se ha demostrado un descenso significativo de las poblaciones linfocitarias de las lesiones de psoriasis tras tratamiento con etanercept. (18)

**Indicaciones**

Etanercept está indicado en el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada-grave que no han respondido, tiene contraindicada o no toleran otra terapia sistémica: acitretino, ciclosporina, metotrexate o fototerapia.(14)

Se han publicado casos aislados de tratamiento con etanercept en psoriasis pustulosa. (19)

**Contraindicaciones (20)****Absolutas**

Infecciones activas, sistémica o local.

Gestación o lactancia.

Insuficiencia cardíaca congestiva.

Enfermedades desmielinizantes. Neuritis óptica.

Hipersensibilidad a etanercept o alguno de los excipientes.

### **Relativas**

Paciente en edad pediátrica.

Inmunodeprimidos.

Hepatitis B o C.

### **Posología**

El etanercept se administra mediante inyección subcutánea. Se comercializa en viales de 25 mg y 50 mg en polvo liofilizado, que debe disolverse inmediatamente antes de la inyección, en 1ml de solvente contenido en una jeringa precargada. Recientemente se ha comercializado una nueva presentación en jeringas precargadas que no necesitan reconstitución de 25 y 50 mg. Debe conservarse a una temperatura entre 2 y 8 grados.

El tratamiento se inicia con dosis de 25 o 50 mg subcutáneas 2 veces por semana. Una inyección en cada nalga.

Dosis en niños: 0,4mg/kg , hasta un máximo de 25 mg a la semana (no autorizado el uso en niños).

No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática.

Tras 12 semanas de tratamiento o alcanzar un PASI 50 se disminuye a 25 mg 2 veces por semana o 50 mg una vez por semana, hasta alcanzar la respuesta pretendida. La eficacia y seguridad de etanercept son similares con la administración de una vez con 50 mg a la semana que 2 veces con 25mg a la semana. (21)

Se debe suspender el tratamiento de forma temporal en:

- Infecciones agudas y reintroducción después de la resolución de la infección.
- Embarazo.
- Intervención quirúrgica mayor una semana antes.

- Vacunas vivas.
- Si se consigue el objetivo del tratamiento.

Se debe suspender el tratamiento de forma permanente:

- Si a las 12 semanas no se consigue un PASI 50.
- Toxicidad grave.
- Infecciones crónicas, por ejemplo tuberculosis.
- Neoplasias malignas, excepto cáncer cutáneo no melanoma.
- Enfermedad desmielinizante.
- Insuficiencia cardíaca grave. (22)

### **Interacciones medicamentosas**

No se ha observado interacción significativa con el uso concomitante de corticoides, AINES, salicilatos o metotrexate. No se debe administrar vacunas de virus atenuados (fiebre amarilla, poliomielitis, sarampión, parotiditis, rubéola o varicela) en pacientes en tratamiento con etanercept. (23)

### **Eficacia**

Etanercept ha demostrado ser un fármaco eficaz en el tratamiento de la psoriasis crónica en placas en estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo a las 12 y 24 semanas de tratamiento (24-28).

Actúa de forma rápida alcanzando diferencias significativas en el porcentaje de PASI en comparación con el placebo a las 2 semanas de tratamiento. Etanercept utilizado a dosis de 50 mg subcutáneo 2 veces por semana es más rápido y presenta mejores resultados que 25 mg 2 veces por semana, sin aumentar la toxicidad. A las 12 semanas de tratamiento el 49% de los pacientes que reciben 50 mg 2 veces por semana alcanzan una

mejoría del 75% del PASI (PASI 75) frente al 34% de los pacientes que reciben 25 mg 2 veces por semana. A las 24 semanas el 59% de los pacientes que reciben 50mg 2 veces por semana alcanzan un PASI 75 frente al 44% de aquellos que reciben 25 mg 2 veces por semana. Estos datos son estadísticamente significativos frente al placebo.

Etanercept también mejora la calidad de vida de los pacientes psoriásicos, valorada a través del DLQI, que mejora entre 65 al 70% a las 12 semanas de tratamiento. (27)

Se ha comparado la eficacia en tratamiento continuo e intermitente. El estudio valoró un PGA-s (Valoración Global Estática por el Médico) menor o igual a 2 como criterio de paciente respondedor. Se observó que el 71% de los pacientes en terapia continua a 24 semanas mantenían este PGA frente al 59,5 % de los que realizaban terapia intermitente, aunque estos al introducir el fármaco alcanzaban similares respuestas a los tratamientos previos. (29)

No se ha demostrado efecto rebote tras la suspensión del tratamiento. Por otro lado, el tiempo de recaída de la psoriasis desde la suspensión del tratamiento es de aproximadamente 3 meses. (30)

En estudios a medio plazo se ha valorado el mantenimiento de la eficacia. Se ha observado que tras 96 semanas el 35-23 %,76-51% y 96-79 % de los pacientes presentan un PASI 90, 75, 50 respectivamente y un 83-77% presenta una mejoría significativa en el DLQL. (27,31-37).

El tratamiento de etanercept también se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la artritis psoriásica. Además de prevenir el daño estructural osteoarticular, ha enlentecido la progresión del daño radiológico en la artritis psoriásica. Se alcanza el ACR 20 (Arthritis Response Criteria) a las 24 y 48 semanas en el 50% y 66% de los pacientes respectivamente. (38,39)

## **Combinaciones con otros tratamientos**

Se han descrito series de pacientes asociando etanercept a metotrexate, ciclosporina, acitretin, hidroxiurea y UVB sin observar aumento de toxicidad y con una mejoría de la enfermedad al añadir etanercept. (40-42) También el tratamiento solapado se ha utilizado para evitar el rebrote en el periodo de transición desde la terapia sistémica clásica a etanercept. (43,44)

## **Seguridad**

Etanercept ha mostrado un buen perfil de tolerancia y seguridad. (45,46)

### **Reacciones en el lugar de inyección y formación de anticuerpos**

Las reacciones en el lugar de inyección son el efecto secundario más frecuente, que aparece en un tercio de los pacientes. Se caracteriza por eritema, dolor, picor o edema. La reacción es leve y suele aparecer al principio del tratamiento, en los 2 primeros meses del tratamiento, uno o 2 días después de la inyección y desaparece gradualmente con inyecciones repetidas. (47) El análisis de inmunohistoquímica muestra un infiltrado inflamatorio predominantemente de células linfoides T CD8+. (48)

Se ha observado que entre el 18% y menos del 5% de los pacientes que realizan tratamiento con etanercept, según diversos estudios, presentan anticuerpos no neutralizantes Su presencia no altera ni la eficacia ni la seguridad del fármaco. (35,49)

### **Infecciones**

En estudios clínicos controlados con placebo la incidencia de infecciones fue similar con etanercept y placebo. (49) Las más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior. (50)

Existe un mayor riesgo de infecciones por microorganismos intracelulares, en especial la tuberculosis (51-53). Por lo que antes de comenzar tratamiento con etanercept hay

descartar una infección tuberculosa. Se realiza la prueba de la tuberculina y radiografía de tórax.

-Si el mantoux es negativo, se repetirá a la semana en el antebrazo colateral.

-Si resulta positivo (mayor o igual a 5mm) y la placa de tórax es normal se comenzará tratamiento con isoniacida 300 mg/ día junto con B6 durante 9 meses. También se realizará tratamiento con quimioprofilaxis si el mantoux es negativo y en la placa de tórax se observa lesiones de infección tuberculosa o el paciente refiere contacto estrecho con personas diagnosticadas de tuberculosis activa. Tras un mes de quimioprofilaxis se puede comenzar el tratamiento con etanercept. También se han notificado infecciones graves por *Listeria monocytogenes* y *mycobacterium avium intracellulare*, en pacientes en tratamiento con etanercept y corticoides. (54,55)

Por otra parte, se han referido casos de infecciones importantes como artritis séptica y osteomielitis por estreptococo grupo A, neumonías virales, infecciones por hongos como histoplasmosis, esporotricosis, aspergilosis y toxoplasmosis. (50,56-57)

Se han publicados algunos casos de tratamiento de etanercept en pacientes con hepatitis C sin observarse un aumento de la carga viral ni alteraciones en la función hepática. (58-60) Se ha descrito un aumento en la respuesta al tratamiento con infliximab y ribabidina en pacientes con Hepatitis C con el uso concomitante con etanercept. (61)

Por último, reseñar que se han publicado 2 artículos que presentan pacientes infectados con HIV en tratamiento con etanercept con mejoría de la psoriasis sin observarse complicaciones. (62,63)

### **Insuficiencia cardiaca**

Se han descrito casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca que mejoraron tras suspender la medicación. (64) Por lo que en pacientes con insuficiencia cardiaca grave clases III y IV de la NYHA debe evitarse el uso de etanercept. (65)

### **Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas**

Existen datos que sugieren que los pacientes tratados con etanercept presentan un mayor riesgo de presentar linfomas, aunque hay que tener en cuenta de los paciente con artritis reumatoide y psoriasis presentan un mayor riesgo de presentar linfomas que la población general.(66)

Se han descrito casos de anemia aplásica en pacientes con tratamiento con etanercept. (67) Por lo que se recomienda evitar el tratamiento en pacientes con alteraciones hematológicas y un seguimiento analítico durante el tratamiento.

No se sabe la influencia de etanercept en la aparición de tumores sólidos. En los estudios post-marketing se han notificado tumores de próstata, pulmón, mama. (45,68) También se ha registrado la aparición de carcinomas basocelulares. (68-70) Aunque su aparición puede estar en relación con tratamientos previos recibidos como fototerapia, ciclosporina o metotrexate. (68)

Por último, recientemente se ha publicado un paciente que presentó metástasis de melanoma, 6 años después del diagnóstico de un melanoma con 0,92 de breslow, tras 8 inyecciones de etanercept. (71)

### **Enfermedades neurológicas**

Se han descrito casos de enfermedades desmielinizantes en pacientes en tratamiento con etanercept. (45,72-74). Por lo que se recomienda evitar el uso de etanercept en pacientes con riesgo de enfermedades desmielinizantes.

### **Anticuerpos antinucleares y síndromes auto inmunes**

El 11 % de los pacientes tratados con etanercept presentan ANA positivos frente al 5% del grupo placebo. (49) Aunque su aparición no predice una reacción auto inmune (45)

Se han publicados casos de lupus discoide, vasculitis leucocitoclástica y urticaria en pacientes en tratamiento con etanercept. (49, 50, 75)

### **Reacciones cutáneas**

Paradójicamente se ha observado la aparición de novo de psoriasis en el tratamiento con etanercept. (76)

### **Hepatotoxicidad**

Se han descrito casos aislados de hepatotoxicidad y empeoramiento de hepatitis B durante el tratamiento con etanercept. (20, 45, 77)

### **Edad pediátrica**

El uso de etanercept no está autorizado en niños con psoriasis. Sin embargo, se tiene cierta experiencia en artritis reumatoide juvenil. Por otro lado, se han publicado series de niños, con psoriasis severa en tratamiento con etanercept. Han recibido una dosis de 0,4mg/kg/dosis, de 3 a 31 meses. La respuesta al tratamiento ha sido importante en algunos casos con desaparición de las lesiones. (78-82)

### **Embarazo y Lactancia**

En estudios animales no se ha demostrado embriotoxicidad ni teragenicidad. Se incluye en la categoría B de medicamentos según la FDA.(83) Aunque, no se recomienda su uso en embarazadas, se han publicado caso aislados de embarazos sin complicaciones. (83-86). Por otro lado, se desconoce si etanercept se excreta por la leche materna, por lo que no se recomienda su uso en mujeres lactantes. (45,66)

## **INFLIXIMAB**

### **Estructura química**

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG quimérico, formado por la unión de la región constante de la inmunoglobulina humana (75% de la molécula) y la región variable de origen murino específica para el factor de necrosis tumoral alfa. (87)



### **Mecanismo de acción**

El infliximab neutraliza la actividad del FNT alfa al unirse con alta afinidad, especificidad y avidez, tanto a la forma soluble como a la transmembrana del FNT alfa. De esta manera, forma complejos estables que impiden la unión del TNF alfa a los receptores en la superficie de las células diana, impidiendo su actividad funcional. Además, provoca una lisis celular mediada por complemento de las células que sintetizan FNT alfa e induce, in vitro, apoptosis de las células monocito-macrofágicas. (88)

### **Indicaciones**

El infliximab está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave en adultos que no han respondido, tienen contraindicación o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica. (14)

Se ha utilizado también en psoriasis pustulosa generalizada y eritrodermia psoriásica. (89-91)

### **Contraindicaciones (14)**

#### **Absolutas**

Infecciones activas graves y procesos con alto riesgo de infecciones:

- Úlceras crónicas en las piernas.
- Tuberculosis activa y latente no tratada.
- Artritis séptica o sepsis de una articulación protésica en los últimos 12 meses.
- Infecciones torácicas recurrentes o persistentes.
- Portador de catéteres urinarios.

Gestación o lactancia.

Insuficiencia cardiaca grave (grado III/ IV de la clasificación NYHA).

Enfermedades desmielinizantes. Neuritis óptica.

Procesos malignos o premalignos excluyendo:

- Carcinoma cutáneo no melanoma.
- Neoplasias diagnosticadas y tratadas hace más de 10 años.

Hipersensibilidad a infliximab, a otras proteínas murinas o alguno de los excipientes.

### **Relativas**

- Tratamiento con PUVA con dosis total recibida 1000 Julios /cm<sup>2</sup> o 200 sesiones.
- Pacientes que han realizado tratamiento con ciclosporina tras tratamiento con terapia con PUVA.
- Insuficiencia cardiaca leve o moderada.
- SIDA o serología positiva al VIH.
- Hepatitis B o C.

### **Posología**

Se administra una dosis 5mg/kg de infliximab. Se comercializa en viales de 100mg. Se reconstruye cada vial en 10ml de agua destilada, sin agitar y posteriormente se diluye en 250 ml de suero fisiológico, sin agitar. Mediante una bomba de infusión se realiza la administración vía intravenosa durante 2 horas. Se realiza en el hospital de día, que debe disponer de equipo de reanimación y medicación con corticoides, antihistamínicos y oxigenoterapia. Se monitoriza toma de tensión arterial, pulso y temperatura antes de la infusión, cada 30 minutos y hasta una hora después de finalizar la infusión.

El tratamiento es supervisado por enfermería y personal médico para observar posibles efectos adversos durante la infusión y 2 horas después de finalizar la misma.

Previa a la infusión en algunos casos se puede pautar premedicación con paracetamol, antihistamínicos y corticoides para evitar reacciones a la infusión.

El tratamiento de inducción incluye 3 infusiones en la semana cero, dos y seis. Posteriormente se puede continuar con infusiones cada ocho semanas, dada su larga vida media. (87)

### **Interacciones medicamentosas**

No se recomienda administrar infliximad con anakinra, ya se ha descrito aumento de toxicidad y aparición de infecciones graves. (92)

Se ha observado una menor formación de anticuerpos frente infliximab y un aumento de concentraciones séricas de infliximab en pacientes con artritis reumatoide y Crohn en tratamiento combinado de infliximab y metotrexato. (49).

No se ha notificado interacción significativa con el uso concomitante de corticoides, inmunosupresores, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, antivirales o salicilatos. No se debe administrar vacunas de virus atenuados (fiebre amarilla, poliomielitis, sarampión, parotiditis, rubéola o varicela) en pacientes en tratamiento con infliximab. (23)

### **Eficacia**

El infliximab se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en ensayos clínicos, de asignación aleatoria, controlados con placebo en pacientes con psoriasis crónica en placas moderada-grave. (93-4)

El inicio de la mejoría se produce en las primeras 2 a 4 semanas y en la mayoría de los pacientes alcanza su máximo a las 10 semanas. En el estudio SPIRIT, el 47,4% de los pacientes alcanzaron en PASI 75 en las 4 semanas. (95)

El porcentaje de pacientes que consiguen una mejoría en el PASI de al menos 50% (PASI 50), 75% (PASI 75) o el 90 % (PASI 90) a las 10 semanas de tratamiento es 97%, 88% y 58% respectivamente. El tiempo hasta la recidiva es muy variable y puede depender de la dosis, en la semana 26 se mantiene el PASI 50 en el 73% de los pacientes tratados con 10mg/kg frente al 40% en los que recibieron 5mg/kg.

Se ha observado en terapia de mantenimiento que infliximab también es eficaz. El PASI 75 y 90 se mantienen en un 82% y 58 % de los pacientes en la semana 24 y en la semana 50 el PASI 75 y 90 se observa en el 61% y 45% de los mismos. También, se ha valorado, que el 89 % de los pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 10, mantuvieron esta respuesta a los 6 meses y un 65% mantuvieron la respuesta al año. Este mantenimiento de la eficacia se correlaciona con las concentraciones séricas de infliximab previas a la infusión. (96-98)

Por otro lado, se ha comparado en tratamiento de infliximab en terapia continua e intermitente. En la semana 50, en terapia continua a una dosis de 5mg/kg, el PASI 90 y 75 se consigue en un 34,3% y 54, 5% de los pacientes respectivamente frente a 10,4% y 38,1% en terapia intermitente. Según datos del estudio EXPRESS II una pauta de 5mg/kg cada 8 semanas se correlaciona con un mayor nivel de eficacia clínica, en comparación con el tratamiento a demanda. (97)

Respecto a la calidad de vida del paciente, también infliximab ha demostrado mejorar la calidad de vida del paciente psoriásico. (95,99-102)

Por otra parte, el tratamiento con infliximab es también eficaz y rápido en el tratamiento de signos y síntomas de la artritis psoriásica. Se alcanza el ACR 20 a las 14 y 24 semanas en el 58% y 54% de los pacientes respectivamente. (103-104.).

Por último, infliximab es el fármaco biológico con el mejor perfil coste efectividad por paciente que alcanza un PASI 75 a las 12 semanas. (105)

### **Combinaciones con otros tratamientos**

El infliximab se ha utilizado asociado a otros tratamientos clásicos de la psoriasis. Existen numerosos trabajos que describen la asociación de infliximab y metotrexate en artritis reumatoide pero en escaso número en pacientes psoriásicos. También de forma aislada se han publicado casos de asociación a ciclosporina, acitretino e hidroxiurea. (106-108)

Estas combinaciones se realizan:

- Al comenzar el tratamiento, solapando tratamientos previos para evitar recidivas.
- Cuando el tratamiento de infliximab no consigue un buen control de la enfermedad.
- Para disminuir su inmunogenicidad, evitando formación de anticuerpos frente al fármaco, que se pueden asociar a una pérdida de efectividad o aparición de reacciones infusionales.

Se ha publicado el uso secuencial de infliximab seguido de tratamiento con efalizumab como terapia de mantenimiento. (109)

### **Seguridad**

Infliximab ha mostrado un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en ensayos clínicos. (110)

#### **Reacciones a la infusión y desarrollo de anticuerpos**

En los ensayos clínicos se ha observado que las reacciones a la infusión son el efecto secundario más frecuente. (111) Aparecen en el 19,7% de los pacientes. Estas pueden ser agudas o retardadas. Ambos tipos pueden clasificarse en leves, moderadas o graves,

dependiendo de los síntomas y signos acompañantes. Las reacciones agudas aparecen en las 24 horas posteriores a la infusión, pero con mayor frecuencia ocurren entre los primeros 10 minutos y las 4 primeras horas después de la infusión. Las manifestaciones más frecuentes son urticaria, prurito, rash, cefalea, flushing, fiebre, náuseas, taquicardia y disnea. Las reacciones no alérgicas constituyen la mayoría de las reacciones a la infusión agudas. Algunas reacciones alérgicas pueden ser anafilácticas y están mediadas por Ig E. Se caracterizan por opresión torácica, disnea, sofocaciones, hipotensión, sibilantes y urticaria. (50)

Las reacciones de infusión retardadas pueden ocurrir de 24 horas a 14 días después de la infusión, pero generalmente aparecen a los 5-7 días. Se caracterizan por exantema, artralgias, mialgias, astenia, con o sin fiebre. Al iniciar de nuevo el tratamiento con infliximab entre 2 a 4 años tras la última perfusión pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tardía como fiebre, erupciones cutáneas, mialgias y artralgias en los 3-12 días siguientes a la infusión. (49)

En el 37 % de los pacientes en tratamiento aparecen anticuerpos antiinfliximab. Esta incidencia se puede disminuir utilizando terapia de mantenimiento y el uso concomitante de inmunosupresores (24%- 8%). (49) También, la utilización de hidrocortisona intravenosa como premedicación reduce la formación de estos anticuerpos. (112, 113)

### **Infecciones**

El 50% de las muertes notificadas en pacientes en tratamiento con infliximab se han asociado a infecciones. (12) Estas son los efectos secundarios graves más frecuentes en el tratamiento con infliximab. (114-115) En los estudios realizados se ha observado una incidencia de 35,8% de infecciones en pacientes en tratamiento con infliximab frente al 28,4% en los pacientes en tratamiento con placebo. (116) El 5,9% de los pacientes

presentó un proceso infeccioso grave frente 3,9% del grupo placebo. Los más frecuentes fueron los diagnósticos de neumonía, abscesos, celulitis, sepsis o tuberculosis. (12)

Un estudio postmarketing publicó 70 casos de tuberculosis, el análisis de estos casos sugirió una asociación con el tratamiento de infliximab. (117) El tratamiento con infliximab aumenta unas 6 veces el riesgo de tuberculosis, que es especialmente elevado en países con elevada prevalencia de infección, como en España (118). El tiempo medio de aparición de la tuberculosis fue de 12 semanas tras iniciar el tratamiento con infliximab y el 40% presentaban enfermedad extrapulmonar. (119) Desde entonces, antes de iniciar tratamiento con infliximab hay que descartar una infección tuberculosa y realizar quimioprofilaxis si fuera necesario. Sin embargo, a pesar de la quimioprofilaxis se han descrito casos de tuberculosis diseminada. (120,121)

También, se han notificado infecciones graves debidas a *Listeria monocytogenes*. (54,122) De forma aislada, se han publicado casos de aspergilosis invasiva pulmonar, nocardiosis cutáneas, neumonía y sepsis por *streptococcus pneumoniae* con fascitis necrotizante, histoplasmosis, coccidiomicosis y candidiasis sistémica. (122-126)

También se ha asociado a enfermedades virales en las cuales se incluye sarcoma de Kaposi (HV8), hepatitis B fulminante, herpes zoster e infección diseminada por CMV. (50)

Se desconoce el riesgo del tratamiento con infliximab en pacientes VIH positivos, pero se han descrito infecciones oportunistas diseminadas en estos pacientes. (127) Por otra parte, se ha publicado reactivación o empeoramiento de hepatitis B durante el tratamiento con infliximab y por el contrario, casos de pacientes con hepatitis C en tratamiento con infliximab sin efecto nocivo, aunque en estos paciente podría acelerar la progresión de la enfermedad, por lo que se recomienda la administración de tratamiento antivírico concomitante. (128,129).

### **Insuficiencia cardiaca**

En pacientes con insuficiencia cardiaca grave clases III y IV de la NYHA debe evitarse la administración de infliximab. También, en pacientes con insuficiencia cardiaca leve debe suspenderse el tratamiento ante el desarrollo de nuevos síntomas o el empeoramiento de los preexistentes, que revierten al suspender el tratamiento en los pacientes menores de 50 años.(130) En los ensayos clínicos realizados en pacientes con psoriasis no se ha observado un aumento de riesgo de insuficiencia cardiaca, probablemente debido un sesgo de selección.

### **Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas**

En los estudios preclínicos y postmarketing no se ha observado una asociación significativa con la aparición de neoplasias. (131) Sin embargo se han descrito la aparición de linfomas en el tratamiento con infliximab. (67) La mayoría eran linfomas Hodgkin y estaban asociados a terapia inmunosupresora de larga evolución o infección por HIV. Uno de ellos regresó tras suspender la medicación sin tratamiento. Aparecieron en pacientes con artritis reumatoide y Crhon, que son pacientes con un mayor riesgo de desarrollar linfomas. (132,133) En psoriasis, se ha publicado un linfoma CD30+ en un paciente en tratamiento con ciclosporina e infliximab que regresó tras suspender estos tratamientos. (108)

### **Enfermedades neurológicas**

Se han notificado casos de neuritis óptica, enfermedades desmielinizantes y enfermedad de Guillain-Barré en pacientes en tratamiento con infliximab. (67) Aunque el número de casos es similar a la población general, el tratamiento con infliximab está contraindicado en pacientes con enfermedades desmielinizantes o neuritis óptica. (49) Se debe suspender si se desarrollan síntomas neurológicos sugestivos de enfermedad desmielinizante que remiten al suspender el tratamiento en los casos publicados. (110)



### **Anticuerpos antinucleares y síndromes auto inmunes**

En los ensayos clínicos se ha registrado que el 55 % de los pacientes presentan ANA positivos en algún momento del tratamiento con infliximab frente al 19% de los pacientes tratados con placebo. Síndromes similares al lupus se desarrollaron en el 0,4 de los pacientes donde se realizó el estudio y no se asociaba al desarrollo de anticuerpos ANA o DNA. (67)

Se ha observado una alta frecuencia en la inducción de ANA en el tratamiento con infliximab, pero con escasa repercusión clínica. (134)

### **Reacciones cutáneas**

Paradójicamente se ha descrito la aparición de novo de psoriasis en el tratamiento con infliximab, empeoramiento de la psoriasis y psoriasis pustulosas. (135-138)

De forma aislada se han publicado casos de enfermedades ampollosas, erupciones tipo lupus, vasculitis, eritema multiforme, granuloma anular, reacciones liquenoides, púrpuras eczematosas y “síndrome del hombre rojo”. (75,135, 139-146)

### **Hepatotoxicidad**

Se han observado una elevación significativa de las transaminasas en algunos pacientes tratados con infliximab que obligaron a la retirada del tratamiento en un 3% de los pacientes. (96) También de forma aislada se han notificado: fallo agudo hepático, hepatitis en algunos casos auto inmune y colestasis. Se recomienda suspender el tratamiento si se produce ictericia o una elevación de las transaminasas superior a 5 veces el límite superior de la normalidad. (116)

### **Edad pediátrica**

El uso de infliximab no está autorizado en niños con psoriasis. Sin embargo, se tiene cierta experiencia en artritis reumatoide juvenil y enfermedad de Chron. (147,148)

También de forma aislada de han publicado casos de psoriasis en tratamiento con infliximab en niños. (149,150).

### **Embarazo y Lactancia**

En estudios animales no se ha demostrado embriotoxicidad ni teragenicidad. Se incluye en la categoría B de medicamentos según la FDA. No se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con infliximab.(116)

Se han registrado 146 embarazos en pacientes con enfermedad de Chron o reumatológica, mientras recibían tratamiento con infliximab, cuyos datos no difieren de los de la población de embarazadas de los EE.UU. (151)

Se desconoce si se excreta en la leche materna. Sin embargo, debido a que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche materna, las mujeres no deben amamantar durante al menos 6 meses después del tratamiento con infliximab. (85)

## **EFALIZUMAB**

### **Estructura química**

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG 1 dirigido frente a CD 11a, uno de los dímeros de la del LFA-1, que se expresa en los linfocitos T. (152).

Este anticuerpo se obtiene por ingeniería genética, en células de ovario de hámster chino, al sustituir determinadas secuencias de aminoácidos de la porción variable de una inmunoglobulina humana por otras de origen murino.

**Mecanismo de acción.**

Interfiere en la unión de LFA-1 a otras moléculas, especialmente con su ligando ICAM-1, presente en las células presentadoras de antígeno, células endoteliales y queratinocitos. De esta manera, bloquea algunos pasos de la secuencia fisiopatológica de la psoriasis (153,154):

- Bloquea la activación de linfocitos T “vírgenes” en el ganglio, inhibiendo la llamada sinapsis inmunológica, constituida por la unión del linfocito y la célula presentadora de antígeno.
- Interfiere en la circulación y migración de los linfocitos activados a la dermis y epidermis, al impedir la unión entre el LFA-1 del linfocito con ICAM-1 de la célula endotelial. Así se evita la parada y posterior migración de los linfocitos desde los capilares a la piel.
- Bloquea la reactivación de estos linfocitos T en el foco inflamatorio, al impedir la unión del LFA-1 del linfocito con el ICAM-1 del queratinocito, evitando la adhesión del linfocito con el queratinocito en la epidermis.

Los efectos farmacodinámicos reversibles de efalizumab, junto con su corta vida media lo hacen más efectivo en la administración continuada para el tratamiento de la psoriasis. (155-158)

**Indicaciones**

El efalizumab está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave en adultos que no han respondido, tienen contraindicación o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica. (159)

Se han publicado casos de tratamiento con efalizumab en pacientes con psoriasis palmoplantar con resultado variable. (160-166)

**Contraindicaciones (159)**

Infecciones activas, sistémica o local.

Gestación o lactancia.

Pacientes con historia de tumores malignos excepto carcinoma basocelular sin signos de recidiva en la actualidad.

Pacientes con formas específicas de psoriasis como psoriasis en gotas, eritrodermia psoriásica o psoriasis pustulosa, como única forma de psoriasis o forma predominante.

Hipersensibilidad a efalizumab o alguno de los excipientes (polisorbato 20, histidina, hidrocloreuro de histidina monohidrato y sacarosa).

Pacientes con inmunodeficiencias.

.

**Posología**

El efalizumab se administra mediante inyección subcutánea. Se comercializa en viales de con 125 mg de efalizumab: 100mg/ml en polvo liofilizado y disolvente para solución inyectable. La reconstrucción con el disolvente da lugar a una solución que contiene 100m/ml de efalizumab, que debe disolverse inmediatamente antes de la inyección. Debe conservarse a una temperatura entre 2 y 8 grados.

La dosis inicial es de 0,7mg/kg de peso corporal, seguida de inyecciones semanales de 1mg/kg (dosis máxima 200mg). Se aconseja la rotación en las zonas de inyección. (159)

**Interacciones medicamentosas**

No existen estudios de compatibilidad con otros fármacos, pero debe evitarse el uso de otros fármacos inmunosupresores concomitantes. Se ha publicado un caso aislado de rabdomiolisis en un paciente en tratamiento con efalizumab y pravastatina. (167)

Se debe interrumpir el tratamiento con efalizumab si hay que realizar vacunación con agentes vivos o atenuados desde 8 semanas antes hasta 2 semanas después de dicha vacunación. (23,168)

## **Eficacia**

Efalizumab ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placas moderada-grave en ensayos clínicos frente a placebo. (169-174)

A las 12 semana entre el 22 y 39 % de los pacientes alcanzaron el PASI 75% y entre el 52 al 61% el PASI 50. La mejoría del PASI en algunos pacientes se observa a las 2-4 semanas frente al placebo. (170)

También se ha observado que en aquellos pacientes que alcanzan un PASI 50 en la semana 12, tras 12 semanas más el 47,5% de estos pacientes alcanza el PASI 75. En estudios a 24 semanas el PASI 50 y 75 se alcanzaron en el 67% y 44% de los pacientes respectivamente. Esto supone un incremento en el porcentaje de pacientes que alcanzan estos PASI en la semana 12. (172).

El tiempo medio de recidiva es 67días. También se ha observado que un 13,8% de los pacientes presentan un efecto rebote, especialmente en aquellos que no respondieron de forma satisfactoria al tratamiento. La reducción progresiva de la dosis de efalizumab hasta la suspensión no sirve para prevenir el efecto rebote. (175)

Efalizumab se ha mostrado también eficaz en el re-tratamiento, alcanzando una mejoría del PASI a las 12 semanas en 62,3 % de los pacientes. (176)

Por otra parte, ha demostrado mantener su eficacia a medio plazo. En un estudio a 36 meses, del total de pacientes incluidos un 45 % y 25% alcanzan el PASI 75 y PASI 90 respectivamente a las 36 semanas y de los que realizaron tratamiento continuo por

respondedores al tratamiento, el 73% y 40% alcanzan el PASI 75 y PASI 90 respectivamente a las 36 semanas. (177-178).

Por último, efalizumab ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes psoriásicos. (179)

### **Combinaciones con otros tratamientos**

Se ha asociado metotrexate y ciclosporina al iniciar el tratamiento con efalizumab y luego disminuyendo su dosis tras 6-12 semanas de tratamiento. (160,180).

También se combina con ciclosporina, infliximab, acitretin, metotrexate o UVB de banda estrecha para controlar las reacciones inflamatorias generalizadas. (177,180-185).

### **Seguridad**

Efalizumab ha mostrado un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en ensayos clínicos. Se ha observado un descenso global de efectos adversos en las semanas 13-24 cuando se comparó con las 12 primeras semanas. (172). El perfil de seguridad se mantiene tras 3 años de terapia continua. (158) No se ha demostrado que efalizumab acumule o altere su perfil farmacodinámico en terapia continua en los 36 meses observados. (186,187)

#### **Reacciones a la inyección y desarrollo de anticuerpos.**

El efecto secundario más frecuente asociado al tratamiento con efalizumab es un cuadro pseudo gripal. El 43-29% de los pacientes que recibieron efalizumab frente al 27-15% que recibieron placebo presentaron cefaleas, náuseas, mialgias, fiebre y escalofríos en las primeras 48 horas tras la inyección. Aparecen solo durante las 2 primeras dosis y su frecuencia posteriormente disminuye igualándose al placebo. (158,188)

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad en el 8% de los paciente tratados con efalizumab y en 7% de los pacientes con placebo. Se caracterizan por episodios de

disnea, asma, urticaria, angioedema o rash maculopapuloso. Brotes de urticaria se han observado en el 1% de los pacientes frente al 0,4% que recibieron placebo. (168)

Se han detectado anticuerpos frente a efalizumab en el 6,3% de los pacientes. Estos anticuerpos no se han relacionado con una disminución de la eficacia ni con un aumento de la frecuencia de efectos adversos. (159)

### **Infecciones**

En estudios controlados la tasa de infecciones es un 3% mayor en los pacientes en tratamiento con efalizumab que en los pacientes con placebo. El 0,4% de estas se consideraron graves frente al 0,1% en el placebo. (168) La mayoría de infecciones observadas son leves como nasofaringitis, foliculitis, infecciones del tracto superior y otitis. Infecciones más importantes descritas son pielonefritis, celulitis, neumonías, abscesos, sepsis, sinusitis, bronquitis, gastroenteritis, meningitis asépticas, enfermedad por Legionela, artritis séptica, osteomielitis vertebral, sialoadenitis, fascitis necrotizante, tuberculosis pulmonar y epididimitis. (168-173) Infecciones que han requerido hospitalización se han observado en el 0,3% de los pacientes. (158)

Existen escasos datos sobre el tratamiento con efalizumab en pacientes con HIV y hepatitis C. (189)

### **Alteraciones hematológicas**

Se ha observado plaquetopenia en el 0,3% de los paciente con tratamiento con efalizumab, que han remitido tras suspensión de la medicación y utilización de corticoides orales. En la mayoría de los pacientes se detectaron entre las semanas 8 y 12 del comienzo del tratamiento. (158) También se han notificado casos aislados de anemia hemolítica. (168)

La leucocitosis a expensas de linfocitos es un hallazgo frecuente (2 veces superiores a los valores basales) aparecen en el 40 %-26% de los pacientes en tratamiento con efalizumab. Esta linfocitosis es coherente con el mecanismo de acción del fármaco y refleja la inhibición que el efalizumab produce sobre la adhesión al endotelio vascular de linfocito, como fase previa a su migración a la piel. Estos valores se normalizan al suspender la medicación. (159) Por otro lado, esta leucocitosis no se relaciona con una buena o mala respuesta al tratamiento. (160)

### **Reacciones cutáneas**

Durante el tratamiento con efalizumab, además de un empeoramiento de la psoriasis se han descrito 2 cuadros clínicos:

La dermatosis neutrofílica transitoria o erupción papular transitoria, que se caracteriza por pápulas de 2-4 mm, en lugares fuera de las placas de psoriasis preexistentes. Se estima que ocurre en un cuarto o un tercio de los pacientes. Las lesiones se suelen localizar en cuello, tronco y áreas flexulares. Suelen aparecer entre la semana 4 y 10 semana del tratamiento y es un cuadro cutáneo autolimitado. No es necesario suspender el tratamiento y se controla con corticoides tópicos. Aparece en pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento. (175,190-192) El estudio histopatológico e inmunohistoquímico de las lesiones muestra hallazgos de psoriasis y activación de diferentes subtipos de leucocitos que incluyen linfocitos T, células dendríticas, macrófagos y neutrófilos. (190)

En pacientes no respondedores puede presentarse una exacerbación inflamatoria generalizada (flare), que aparece entre las 6 y 12 semanas del tratamiento en 3,2% frente 1,4% con placebo. Para el control de este cuadro clínico suele ser necesario añadir otro fármaco sistémico al tratamiento con efalizumab o suspensión de la medicación. (175)



También, puede aparecer un rápido empeoramiento tras suspender la medicación en un 14 % de los pacientes. Se considera fenómeno rebote cuando tras la suspensión del fármaco se alcanza un PASI del 125% respecto al basal o un cambio a una forma eritrodérmica o pustulosa generalizada. Este fenómeno es inversamente proporcional al grado de mejoría del PASI. (193)

### **Artritis**

En los ensayos clínicos el porcentaje de pacientes con episodios de artritis en las 12 primeras semanas fue aproximadamente del 4 % y artralgias en el 7,4% frente al 3% que recibieron placebo. (174) No se sabe si su aparición está relacionada con el tratamiento, o es la evolución de la propia enfermedad o que reaparezca tras periodos de tiempo en que la artritis había permanecido enmascarada por tratamientos previos como metotrexate. (191)

### **Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas.**

En los estudios realizados no se ha observado que el tratamiento con efalizumab aumente el riesgo de neoplasias. (168) Aunque se han notificado casos de neoplasias entre las que se incluyen tumores cutáneos no melanoma, tumores sólidos, linfomas Hodgkin y no Hodgkin y melanoma maligno. (159) Por otro lado, se ha descrito que los pacientes con psoriasis tienen un mayor riesgo a desarrollar tumores cutáneos y enfermedades linfoproliferativas que la población general. (194-195)

### **Enfermedades neurológicas**

Se han registrado casos de meningitis asépticas y polirradiculoneuropatía inflamatoria. (160,196)

### **Anticuerpos antinucleares y síndromes auto inmunes**

Se ha descrito un caso de lupus subagudo en un paciente en tratamiento con efalizumab por un liquen plano. (197) Por el contrario, se ha publicado una serie de 13 pacientes

con lupus que recibieron tratamiento con efalizumab y que obtuvieron una buena respuesta en 12 de ellos a las 5 semanas. (198)

### **Hepatotoxicidad**

En los ensayos clínicos se han detectados valores discretamente superiores a la normalidad en la concentración de FA y ALT en el 4,5% y 3,1% respectivamente de los pacientes tratados con efalizumab, siendo menos frecuente en el grupo placebo, en el 1% y 1,5% respectivamente. (168)

### **Edad pediátrica**

No existen estudios controlados en esa edad, aunque se han publicado 2 casos de tratamiento en niños sin efectos secundarios en psoriasis y casos aislados en dermatitis atópica y pitiriasis rubra pilar. (199-201)

### **Embarazo y Lactancia**

Se incluye en la categoría C de la FDA respecto al embarazo. (188) A penas existen datos de la utilización de efalizumab en el embarazo. (196) Sin embargo, dado que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria, no debe emplearse en mujeres embarazadas y debe aconsejarse medidas de anticoncepción en mujeres e edad fértil. Por otra parte también es de esperar que se excrete por la leche humana por lo que debe contraindicarse su uso en la lactancia. (202)

## **ADALIMUMAB**

### **Estructura química**

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano, tanto la porción variable como la constante, que sólo contiene péptidos humanos. Su estructura

es indistinguible de una IgG1 humana normal, por tanto en teoría menos inmunogénica que los otros fármacos anti-TNF. (203-206)

### **Mecanismo de acción**

Se une a los receptores en p55 y p75 del TNF alfa con gran afinidad y especificidad. No tiene acción sobre TNF beta. Se puede unir tanto a la forma soluble como transmembrana. También, produce la apoptosis de las células que expresan en su membrana TNF alfa.

Es un fármaco que no disminuye la hipersensibilidad retardada ni modifica de forma valorable los niveles de inmunoglobulinas, células T, células B, células natural killer, macrófagos o neutrófilos. Por otro lado, modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1). También, revierte la disminución de las células epidérmicas de Langerhans, que se observan en las placas de psoriasis e induce la normalización de los queratinocitos afectados en la psoriasis. (207, 208) Por último, reduce las concentraciones en suero de IL-1 beta, IL-1 y IL-6, MMP-1 y 3. (209)

La biodisponibilidad de adalimumab tras una inyección subcutánea de 40 mg es del 64%. Tiene una vida media de aproximadamente de 2 semanas y su concentración plasmática máxima tiene lugar a las 131 horas de la inyección (+/- 56 horas). (210, 211)

### **Indicaciones**

El adalimumab está indicado en pacientes con artritis psoriásica y desde Enero del 2008 en pacientes con psoriasis crónica en placas moderada-grave. (212). Se ha descrito un

caso aislado de tratamiento eficaz con adalimumab en un paciente con psoriasis pustulosa. (213)

### **Contraindicaciones (212)**

#### **Absolutas**

Infecciones activas graves y procesos con alto riesgo de infecciones:

- Úlceras crónicas en las piernas.
- Tuberculosis activa y latente no tratada.
- Artritis séptica o sepsis de una articulación protésica en los últimos 12 meses.
- Infecciones torácicas recurrentes o persistentes.
- Portador de catéteres urinarios.

Gestación o lactancia.

Insuficiencia cardíaca grave.

Pacientes con inmunodeficiencias.

Procesos malignos o premalignos excluyendo:

- Carcinoma cutáneo no melanoma.
- Neoplasias diagnosticadas y tratadas hace más de 10 años.

Hipersensibilidad a adalimumab o a alguno de los excipientes.

### **Posología**

Se comercializa en envases que contienen 2 jeringas precargadas de 40 mg. Debe mantenerse en nevera de 2 a 8 grados. La administración es subcutánea. No es necesario ajustar la dosis en ancianos o dependiendo del peso. La pauta recomendada es: dosis inicial de 80mg, seguida de 40mg una semana más tarde y posteriormente 40 mg cada 2

semanas. Se recomienda que a las 12 semanas se suspenda si no hay respuesta clínica.  
(214)

### **Interacciones medicamentosas**

No es recomendable la administración concomitante con vacunas de agentes vivos. (23)  
Se han observado infecciones graves con el uso de adalimumab y otro anti TNF o anakinra, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de un anti-TNF solo.  
Se debe evitar estas combinaciones. (92, 212, 215)

### **Eficacia**

El adalimumab ha demostrado ser eficaz en ensayos clínicos, de asignación aleatoria, controlados con placebo en paciente con psoriasis crónica en placas moderada-grave. (216-221) En la semana 12, el 80% de los pacientes con 40 mg por semana alcanzaron un PASI 75, frente al 53% con 40 mg cada 2 semanas y 4% en pacientes que recibieron placebo. El PASI 90 se alcanza en el 48% en los que lo recibieron semanalmente y el 24% en pacientes que lo recibieron quincenalmente (207). En estudios posteriores se ha observado resultados superiores, el PASI 75 se obtiene en el 71-80% de los pacientes tratados con adalimumab en la semana 16 en pauta quincenal. (220,221).

El inicio de la mejoría se produce en la primera semana y en la mayoría de los pacientes alcanza su máximo a las 12 semanas. (205, 207, 220, 222,223)

Adalimumab también es eficaz en terapia de mantenimiento. (204, 219,220) En la semana 24, el PASI 75 se mantiene en un 64% en pacientes que reciben 40 mg quincenalmente y 72% en pacientes que reciben 40 mg semanalmente. En la semana 60, el PASI 50 y 75 se mantiene en un 40 % y 17% de los pacientes. (207)

Por otro lado, el adalimumab se ha mostrado eficaz en paciente tratados con otros fármacos biológicos que no consiguieron controlar la enfermedad. Tras 12 semanas de tratamiento con 40mg de adalimumab semanales el 87% de los pacientes alcanzaron el PASI 75 y el 83% de los pacientes lo mantuvieron a las 24 semanas. (204)

No se ha observado efecto rebote tras la suspensión del fármaco en los pacientes tratados con adalimumab. Tras 12 semanas de interrumpir el tratamiento con adalimumab, un 66% de los pacientes mantuvieron un PASI 50. Si se reducía la dosis de 40mg semanal a 40 mg quincenal, el 78% de los pacientes mantenían una respuesta PASI 50, lo cual indica un escaso porcentaje de recurrencia, así como la aparición gradual de la misma. (224)

Adalimumab también ha demostrado mejoría de la calidad de vida de los pacientes tanto en cuestionarios de DLQI como EuroQol 5D. (217, 225-232)

Por último, adalimumab es eficaz y rápido en el tratamiento de signos y síntomas de la artritis psoriásica. Además consigue una inhibición significativa de la progresión de la artritis, basada en la inhibición de los cambios estructurales observables radiológicamente ya desde la semana 24 de tratamiento. (210, 211, 233)

### **Combinaciones con otros tratamientos**

Adalimumab se ha utilizado en combinación con metotrexate con mínimos efectos secundarios. (210,234)

### **Seguridad**

Adalimumab presenta un buen perfil de tolerancia y seguridad. (234)

### **Reacciones a la inyección y desarrollo de anticuerpos**

Las reacciones cutáneas en el sitio de inyección, que incluyen: eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o hinchazón, son los efectos adversos más referidos por los pacientes. (234,235) El dolor en la zona de inyección se observa en el 12 % de los paciente con adalimumab frente al 6% que recibieron placebo. La mayoría de los caso son reacciones leves, no recurrentes y no es necesario suspender el tratamiento. (236)

Se han notificado muy raramente reacciones adversas alérgicas graves, incluyendo anafilaxia tras la administración de adalimumab.

Adalimumab es un fármaco con baja inmunogenicidad. En los estudios sobre artritis reumatoide se ha detectado la aparición de anticuerpos anti-adalimumab en el 5%- 12% de los pacientes que reciben monoterapia con adalimumab y solo en 1% cuando se combina con metotrexate. Su presencia no se correlaciona con la aparición de efectos adversos, aunque se ha asociado con un aumento de la aclaración y una reducción de la eficacia de adalimumab. (212, 234, 237, 238)

### **Infecciones**

El adalimumab parece aumentar el riesgo de infecciones infrecuentes pero no graves o complicadas. (234) La infecciones más frecuentemente registradas son: infecciones respiratorias de vías altas (17% frente al 13% del placebo), sinusitis, gripe e infecciones urinarias. (217,234) Una de las infecciones más importantes asociada a los anti TNF es la tuberculosis. (205) El receptor p55 tiene una acción importante en el control de las infecciones por micobacterias. (239) Por lo que debe realizarse un test de tuberculina y radiografía de tórax antes de comenzar tratamiento con adalimumab y realizar quimioprofilaxis si es necesario. (240) Sin embargo, se han descrito casos de tuberculosis a pesar de realizar tratamiento con isoniazina como quimioprofilaxis. (241) Por ello es necesario, vigilar la aparición de síntomas sugestivos de tuberculosis (tos

persistente, debilidad/perdida de peso, febrícula) durante y hasta 5 meses después del tratamiento con adalimumab (tiempo de eliminación de adalimumab).

Otras infecciones que hay que considerar son las infecciones por hongos. Se han notificado casos aislados de coccidiomicosis. (216)

Si se produce una exposición significativa al virus de la varicela se debe interrumpir temporalmente el tratamiento y considerar tratamiento profiláctico con inmunoglobulina específica para virus de la varicela. También se han descrito casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus. (234)

### **Insuficiencia cardíaca**

Se han observado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con adalimumab. Por lo que en pacientes con insuficiencia cardíaca grave clases-III y IV de la NYHA debe evitarse la administración de adalimumab. El tratamiento se debe suspender en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca o empeoren sus síntomas. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grados I-II puede utilizarse si la fracción de eyección es superior al 50% confirmado por ecografía. (210,212)

### **Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas**

No existen datos que relacionen el adalimumab con el aumento de desarrollo de tumores sólidos ni linfomas, aunque se han notificado casos, su frecuencia es inferior que en población general. (212, 234, 242, 243)

Se ha publicado un caso de metástasis de melanoma en un paciente con artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab. Ocho años antes, el paciente había presentado un melanoma con Breslow 0,55. (71)

### **Enfermedades neurológicas**



Debido a los casos notificados de enfermedades desmielinizantes asociadas a antiTNF se aconseja suspender el tratamiento con adalimumab si se desarrollan síntomas neurológicos sugestivos de enfermedad desmielinizante y es una contraindicación de uso. (212,234)

#### **Anticuerpos antinucleares y síndromes auto inmunes**

Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo sobre el desarrollo de enfermedades auto inmune. En ensayos clínicos el 12% de los pacientes frente al 7% del placebo presentaron anticuerpos ANA positivos a la semana 24.

En los ensayos clínicos se ha notificado un caso de lupus like que mejoró tras suspensión del fármaco. (212)

#### **Reacciones cutáneas**

Se han descrito paradójicamente psoriasis de novo en tratamiento con adalimumab. (244,245)

Asociado a este fármaco se han publicado pacientes con rash y lesiones cutáneas similares a eritema exudativo multiforme y dermatitis neutrofílica. (75, 76, 246)

#### **Hepatotoxicidad**

Se han descrito pancitopenias y aumento de transaminasas durante el uso de adalimumab, su relación es incierta, pero se aconseja monitorización mediante analíticas de los pacientes en tratamiento con este fármaco. (237)

#### **Edad pediátrica**

No se recomienda el uso en menores de 18 años. No se ha estudiado su empleo en niños. (247)

#### **Embarazo y Lactancia**

El adalimumab está clasificado como categoría B por la FDA. Según estudios de toxicidad a dosis única, dosis repetidas y genotoxicidad, no existe daño fetal en los

estudios de toxicidad embrio-fetal/ perinatal en animales. (212). Sin embargo, no se recomienda su uso ni embarazo ni lactancia. No existen datos sobre la influencia en la fertilidad. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado, durante el tratamiento y 5 meses después de suspensión de la medicación. Se desconoce si adalimumab se excreta por la leche materna humana, aunque es probable, ya que es una inmunoglobulina. (247) Se han publicado de forma aislada embarazos normales en pacientes en tratamiento con adalimumab. (85, 248-250)

# **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

**Los objetivos del estudio incluyen la valoración de:**

- 1. Efectividad en condiciones de práctica clínica habitual de los fármacos biológicos: etanercept, infliximab, efalizumab y adalimumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en placas.**
- 2. La percepción de mejoría de la psoriasis por el paciente.**
- 3. La mejoría en el estado de salud general del paciente.**
- 4. El uso de medicación tópica concomitante durante el tratamiento sistémico con agentes biológicos.**
- 5. El cumplimiento terapéutico de los tratamientos pautados.**
- 6. La correlación entre la percepción del médico y del paciente de la mejoría observada.**
- 7. La tolerancia y el perfil de seguridad de los fármacos estudiados durante el periodo de estudio.**

# **MATERIAL Y MÉTODO**

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza un estudio prospectivo, abierto, no randomizado, de serie de casos clínicos en el Hospital Universitario de la Princesa desde Febrero 2004 a Junio 2007. Durante este periodo de tiempo se reclutan 107 pacientes que deben cumplir los siguientes **criterios de inclusión:**

- Psoriasis crónica en placas de más de 6 meses de evolución.
- Psoriasis moderada o grave definida por: un PASI (Índice de Intensidad y Gravedad de la Psoriasis) mayor o igual que 10 o BSA (Área Corporal Afectada) mayor o igual que 10.
- Pacientes con psoriasis que no habían respondido, no toleraban o tenían alguna contraindicación para al menos uno de los tratamientos sistémicos convencionales (ciclosporina, metotrexate, retinoides o PUVA).
- Pacientes mayores de 18 años.
- A las mujeres en edad fértiles se les recomendó tratamiento anticonceptivo.

Se establecen como **criterios de exclusión:**

1. Infecciones activas graves y procesos con alto riesgo de infecciones:

- Úlceras crónicas en las piernas.
- Tuberculosis activa y latente no tratada.
- Artritis séptica o sepsis de una articulación protésica en los últimos 12 meses.
- Infecciones torácicas recurrentes o persistentes.
- Portador de catéteres urinarios.

2. Gestación o lactancia.
3. Insuficiencia cardíaca grave (grado III/ IV de la clasificación NYHA).
4. Enfermedades desmielinizantes. Neuritis óptica.
5. Procesos malignos o premalignos excluyendo:
  - Carcinoma cutáneo no melanoma.
  - Neoplasias diagnosticadas y tratadas hace más de 10 años.
6. SIDA o serología positiva al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
7. Hipersensibilidad a los fármacos biológicos, a otras proteínas murinas o alguno de los excipientes.

Se realiza una **valoración basal** que incluye:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Tiempo de evolución de la psoriasis.
4. Artropatía psoriásica.
5. Tiempo de evolución de artropatía psoriásica.
6. Valoración de tuberculosis pasada o latente mediante mantoux y radiografía de tórax.
7. Serologías de Hepatitis B, C, HIV.
8. Enfermedades concomitantes.
9. Tratamientos previos recibidos.
10. Analítica basal: sistemático de sangre, bioquímica y sistemático de orina.

Tras valorar la historia clínica del paciente, teniendo en cuenta en la fase de enfermedad en la que se encuentra, los tratamientos realizados, la afectación articular, junto con su

exploración física, la situación personal del paciente y expectativas del mismo, con el consentimiento informado del paciente, se decide comenzar tratamiento con uno de los cuatro fármacos biológicos.

A lo largo del estudio se incluyen:

- 48 pacientes en tratamiento con etanercept.
- 26 pacientes en tratamiento con infliximab.
- 25 pacientes en tratamiento con efalizumab.
- 8 pacientes en tratamiento con adalimumab.

Se estudia cada uno de los grupos de forma independiente, siguiendo un mismo protocolo de trabajo.

Se realiza una valoración basal en todos los pacientes, mensual los 4 primeros meses o previa a la infusión en la semana 2, 6, 14, 22 en el caso de infliximab y desde entonces se realiza una valoración cada 3 meses o previa a la infusión de infliximab cada 8 semanas.

La valoración de la **EFFECTIVIDAD** de los tratamientos se realiza a través de:

**A. Valoración del médico:**

**A.1. Variables cuantitativas:**

**-PASI** (*Psoriasis Area and Severe Index*: Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis). Es el parámetro más utilizado para valorar la eficacia en los ensayos clínicos. (251) Valora eritema, induración y descamación de las lesiones, en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas. Se valora los diferentes parámetros de 0 a 4 (1 leve, 2 moderado, 3 marcado, 4 muy



marcado) y la extensión de 0 a 6 (1: <10%, 2: 10-30%, 3: 30-50%, 4: 50-70%, 5: 70-90, 6: 90-100%). El valor puede estar comprendido entre 0 y 72.

Se valora el PASI 50, 75 y 90 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual al 50, 75 o 90% respectivamente del PASI basal).

**-BSA** (*Body Surface Area*: Área Corporal Afectada). Se basa en el cálculo directo de la superficie corporal afectada. (cabeza: 10%, tronco: 30%, miembros superiores: 20%, miembros inferiores: 40%). (252)

#### A.2. Variables **cualitativas**:

**-PGAs** (*Static Physician's Global Assessment*: valoración global estática por el médico) (253):

- 5: muy severo
- 4: severo
- 3: moderado
- 2: leve
- 1: mínimo
- 0: sin lesiones.

**-PGAch** (*Physician's Global Assessment of Change*: valoración global del cambio por el médico) (254):

- 1: en remisión completa, porcentaje de mejoría 100%
- 2: mejoría excelente, porcentaje de mejoría del 99-75%
- 3: mejoría buena, porcentaje de mejoría del 74-55%
- 4: mejoría franca, porcentaje de mejoría 49-25%
- 5: mejoría ligera, porcentaje de mejoría 24-1%

- 6: no se observan cambios
- 7: empeoramiento.

#### **B. Valoración del paciente:**

Variables **cuantitativas** a través de escalas analógicas:

**-PGPA** (Valoración Global de la Psoriasis por el Paciente), (0: la mejor situación y 10: la peor situación valorando su psoriasis). (255)

**-Termómetro Euroqol** para evaluar el estado general de salud por el paciente (0: la peor situación y 100: la mejor situación de su salud global). (256)

**-Escala de prurito** (0: sin picor hasta 10: máximo picor).

**-Valoración subjetiva del dolor articular** (0: la mejor situación y 10: la peor situación valorando su artritis psoriásica)

2. La valoración de la **PERCEPCIÓN DE MEJORÍA DEL PACIENTE** con la medicación se realiza a través de:

**-PGPA**

**-Escala de prurito**

**-Valoración subjetiva del dolor articular.**

3. La valoración de la **MEJORÍA EN EL ESTADO DE SALUD** del paciente:

**Termómetro Euroqol**

4. La valoración del **USO DE MEDICACIÓN TÓPICA CONCOMITANTE** durante el tratamiento:

Se realizó un registro de la frecuencia de aplicación:

- 1: aplicación de tratamiento tópico 1 a 2 veces por semana.
- 2: 3 ó 4 veces por semana.
- 3: 5 ó 6 veces por semana.
- 4: aplicación diaria.
- 5: no uso.

5. La valoración del **CUMPLIMIENTO DE LOS TRATAMIENTOS** pautados.

**-Test de adherencia al tratamiento:** cuestionario que valora el número de fallos de cumplimiento terapéutico y su causa.

6. Para estudiar la **CORRELACIÓN ENTRE LA PERCEPCIÓN DEL MÉDICO Y DEL PACIENTE** de la mejoría observada, se utiliza el factor de correlación de Pearson entre el valor del PASI y PGPA. (257)

7. La valoración de la **SEGURIDAD Y TOLERANCIA** al tratamiento se realiza en todas las visitas a través:

- **Historia clínica:** se recogen todos los eventos médicos ocurridos durante el tratamiento, insistiendo en la anamnesis a los pacientes sobretudo en las infecciones.

-**Exploración física:** valorando cambios en la morfología de la psoriasis, búsqueda de posibles adenopatías.....

- **Estudio analítico:** sistemático de sangre, bioquímica, sistemático de orina y otras pruebas complementarias tras una sospecha clínica en anamnesis y exploración física.

#### **Estudio estadístico:**

Se realiza un análisis descriptivo de todas las variables del estudio. Las variables cualitativas se estudian mediante frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas mediante las principales medidas de centralización y dispersión: media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo.

Se calcula la frecuencia de los pacientes que alcanzan en cada visita el PASI 50, PASI 75 y PASI 90.

Con el fin de determinar si existen variaciones en el tiempo (entre visitas), se utiliza el test de Wilcoxon en caso de variables cuantitativas y el test de Mc-Nemar o test de los signos en el caso de variables cualitativas, dicotómicas o no dicotómicas ordinales respectivamente. (258, 259)

El valor de significación estadística se ha establecido en  $P < 0,001$  en el tratamiento con etanercept y 0,05 para los otros 3 tratamientos.

Se realizan pautas de tratamiento según recomendaciones de ensayos clínicos:

### 1. INFLIXIMAB:

La medicación se administra en el Hospital de día a una dosis de 5mg/kg de infliximab intravenoso. Se reconstruye cada vial en 10 ml de agua destilada, sin agitar y posteriormente se diluye en 250 ml de suero fisiológico, sin agitar. Mediante una bomba de infusión se administra durante 2 horas.

Se realiza toma de tensión arterial, pulso y temperatura antes de la infusión, cada 30 minutos y hasta una hora después de finalizar la infusión.

El tratamiento es supervisado por enfermería y personal médico para observar posibles efectos adversos durante la infusión y 2 horas después de finalizar la infusión.

El tratamiento de inducción incluye 3 infusiones en la semana cero, dos y seis. Posteriormente se realiza infusiones cada ocho semanas.

### 2. ETANERCEPT:

Se auto administra mediante inyección subcutánea. El tratamiento se inicia con dosis de 50mg subcutánea 2 veces por semana durante 16 semanas y posteriormente se disminuye a 50 una vez por semana en tratamiento de mantenimiento. Se aconseja la rotación en las zonas de inyección.

### 3. EFALIZUMAB:

Se auto administra mediante inyección subcutánea. La dosis inicial es de 0,7mg/kg de peso corporal, seguida de inyecciones semanales de 1mg/kg (dosis máxima 200mg). Se aconseja la rotación en las zonas de inyección.

### 4. ADALIMUMAB:

Se auto administra mediante inyección subcutánea. La dosis inicial es 80mg en la semana 0, seguido de 40 mg en la semana 1 y posteriormente 40 mg cada 2 semanas. Se aconseja la rotación en las zonas de inyección. Se permite que los pacientes continúen con el mismo tratamiento tópico que utilizaban antes de iniciar el tratamiento.



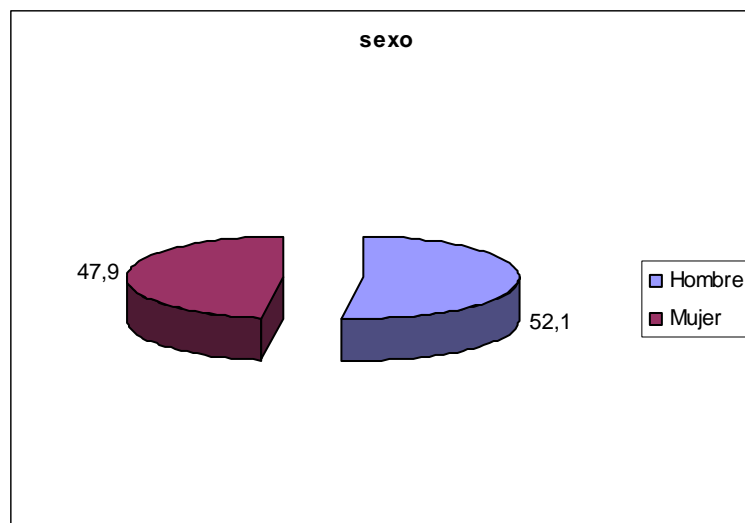
# ETANERCEPT

## Pacientes

### 1. Características demográficas de los pacientes estudiados en el tratamiento con etanercept

#### 1.1 Sexo

De los 48 pacientes incluidos en el estudio, el 52,1% (N=25) son hombres y el 47,9% (N=23) mujeres.



#### 1.2 Edad

La mediana de edad de los pacientes ha sido de 45 años.

	Edad del paciente (años)
N válido	48
Media	46,75
Desviación típica	16,49
Mediana	45,00
Mínimo	18,00
Máximo	81,00

#### 1.3 Tiempo de evolución de la Psoriasis

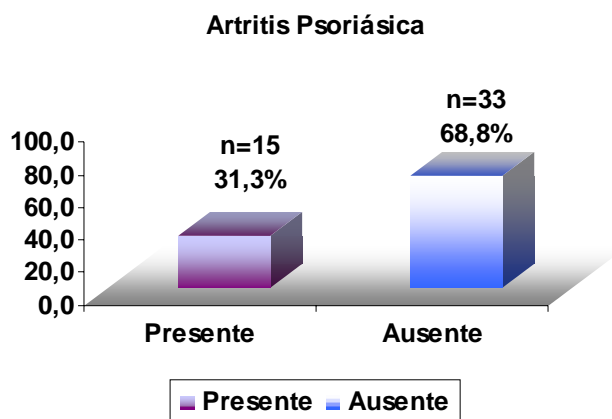
La mediana del tiempo de evolución de Psoriasis ha sido de 20,50 años.

	Tiempo de evolución de la psoriasis (años)
N válido	48
Media	21,83
Desviación típica	12,76
Mediana	20,50
Mínimo	3,00
Máximo	56,00



## 1.4 Artritis psoriásica

En el 31,3% de los pacientes (N=15), hay presencia de artritis psoriásica, no siendo así en el 68,8% restante (N=33).



En los 15 pacientes con presencia de artritis psoriásica, la mediana ha presentado una intensidad de los síntomas de la artritis de 7,0. La mediana del tiempo de evolución de la artritis psoriásica ha sido de 12,0 años.

	Intensidad de síntomas de la artritis	Tiempo de evolución de la Artritis Psoriásica (años)
N válido	15	15
Media	6,13	12,13
Desviación típica	2,59	11,12
Mediana	7,00	12,00
Mínimo	,00	2,00
Máximo	9,00	45,00

## 1.5 Presencia de virus

El 10,4% (N=5) de los pacientes en estudio presentan Hepatitis del virus B (N= 4) o C (N=1)

## 1.6 Mantoux

La prueba de Mantoux ha resultado positiva en el 25 % de los pacientes (N= 12).

## **1.7 Enfermedades concomitantes**

- Hipertensión arterial: 10 pacientes.
- Hipercolesterolemia: 11 pacientes.
- Hipotiroidismo: 2 pacientes.
- Diabetes Mellitus: 6 pacientes.
- Enfermedad de Addison: 1 paciente.
- Gota: 3 pacientes.
- Hepatopatía alcohólica: 2 pacientes.
- Esteatosis hepática: 1 paciente.
- Hepatitis C crónica: 1 paciente.
- Insuficiencia aórtica: 1 paciente.
- Asma: 1 paciente.
- Nefrolitiasis: 1 paciente.
- Nefropatía diabética: 1 paciente.
- Obesidad mórbida: 2 pacientes.
- Depresión: 2 pacientes.
- Glaucoma: 1 paciente.
- Epilepsia: 1 paciente.
- Osteoporosis: 1 paciente.
- Antecedentes de tuberculosis pulmonar previa: 3 pacientes.
- Antecedentes de tuberculosis previa con afectación renal: 1 paciente.

## **1.8 Tratamientos sistémicos previos**

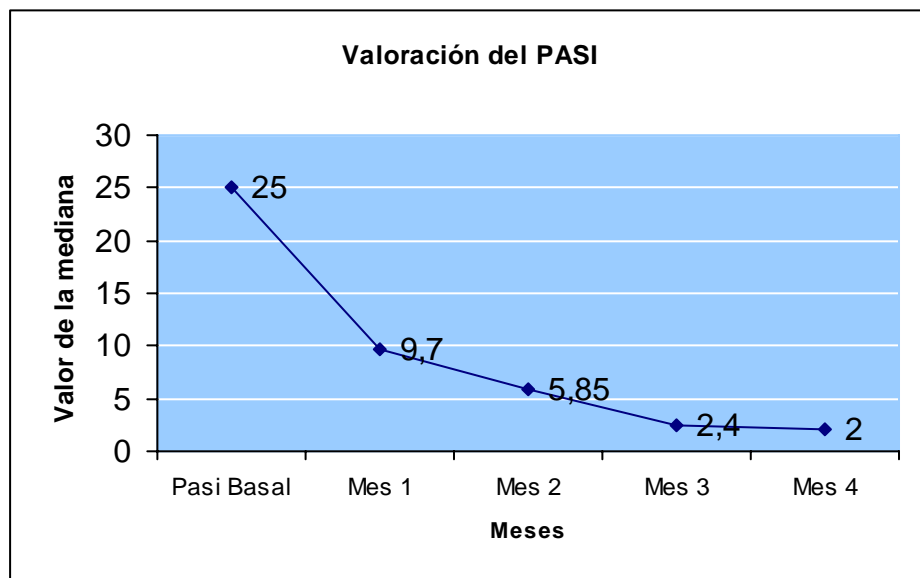
- Fototerapia: 32 pacientes.
- Ciclosporina: 34 pacientes.
- Metotrexate: 24 pacientes.
- Efalizumab: 6 pacientes.
- Infliximab: 1 paciente.
- Onercept: 1 paciente.
- Micofenolato: 10 pacientes.
- Salazopirina: 1 paciente.

# Resultados

## 2. Efectividad en pacientes en tratamiento con etanercept en el periodo de inducción

### 2.1. PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

	Pasi Basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
N válido	48	47	40	45	43
N perdidos	0	1	8	3	5
Media	25,44	12,29	7,19	3,73	3,02
Desviación típica	11,81	9,19	5,56	3,42	3,06
Mediana	25,00	9,70	5,85	2,40	2,00
Mínimo	8,30	,00	,00	,00	,00
Máximo	49,40	32,00	21,70	13,50	15,90



#### PASI 50

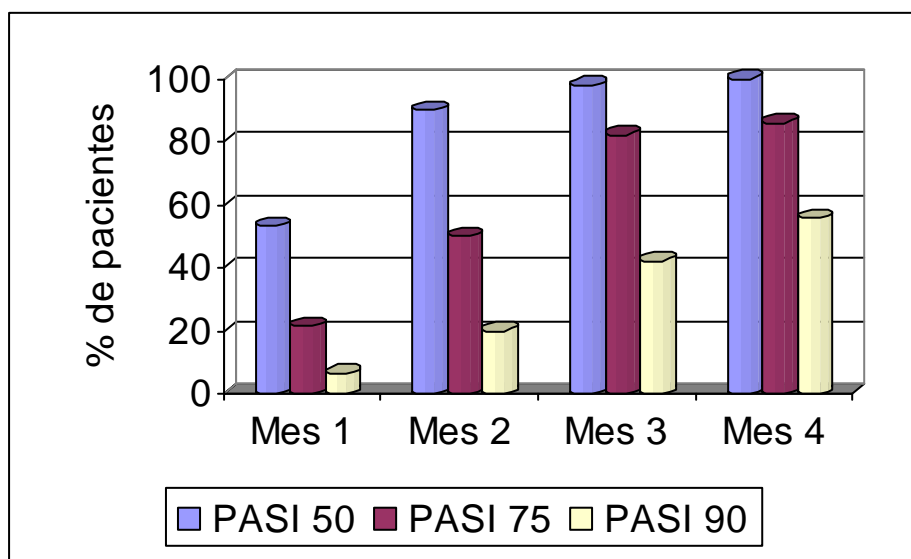
		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No	N	22	4	1	0
	%	46,8	10,0	2,2	0
Sí	N	25	36	44	43
	%	53,2	90,0	97,8	100,0
Total	N	47	40	45	43

#### PASI 75

		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No	N	37	20	8	6
	%	78,7	50,0	17,8	14,0
Sí	N	10	20	37	37
	%	21,3	50,0	82,2	86,0
Total	N	47	40	45	43

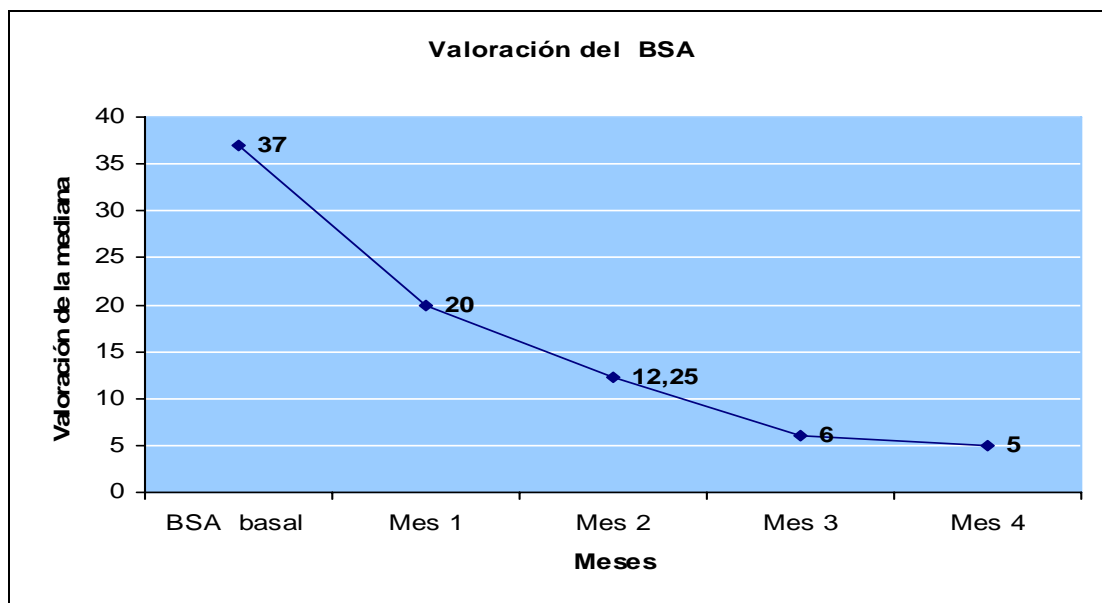
## PASI 90

		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No	N	44	32	26	19
	%	93,6	80,0	57,8	44,2
Sí	N	3	8	19	24
	%	6,4	20,0	42,2	55,8
Total	N	47	40	45	43



## 2.2. BSA (Body Surface Area)

	BSA basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
N válido	48	46	40	45	43
N perdido	0	2	5	3	5
Media	37,96	25,73	16,50	8,65	6,19
Desviación típica	20,21	18,47	12,92	9,85	7,12
Mediana	37,00	20,00	12,25	6,00	5,00
Mínimo	10,00	,00	,00	,00	,00
Máximo	83,00	70,00	64,00	57,00	39,00



### 2.3. PGAs (Static Physician's Global Assessment)

		Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Sin lesiones	N	0	1	1	6	4
	%	0	2,1	2,5	13,3	9,3
Mínimo	N	0	5	12	23	27
	%	0	10,6	30,0	51,1	62,8
Leve	N	0	10	14	13	10
	%	0	21,3	35,0	28,9	23,3
Moderado	N	9	16	11	2	2
	%	18,8	34,0	27,5	4,4	4,7
Severo	N	22	14	1	1	0
	%	45,8	29,8	2,5	2,2	0
Muy severo	N	17	1	1	0	0
	%	35,4	2,1	2,5	0	0
Total	N	48	47	40	45	43

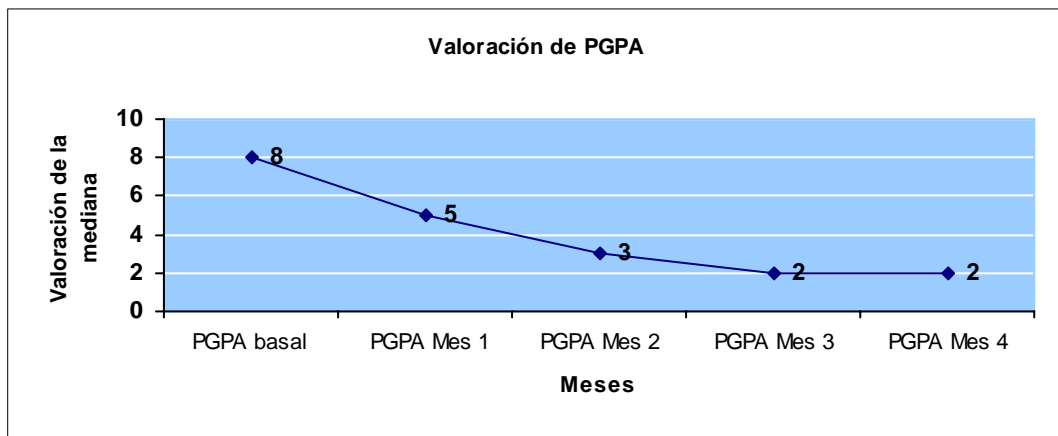
### 2.4 PGA (Physician's Global psoriasis Assessment)

		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
En remisión	N	0	1	7	6
	%	0	2,5	15,6	14,0
Mejoría casi completa	N	8	15	23	27
	%	18,2	37,5	51,1	62,8
Mejoría buena	N	14	15	14	10
	%	31,8	37,5	31,1	23,3
Mejoría franca	N	9	6	0	0
	%	20,5	15,0	0	0
Mejoría ligera	N	12	2	1	0
	%	27,3	5,0	2,2	0
Sin cambios	N	0	0	0	0
	%	0	0	0	0
Empeoramiento	N	1	1	0	0
	%	2,3	2,5	0	0
Total	N	44	40	45	43

### 3. Valoración del paciente

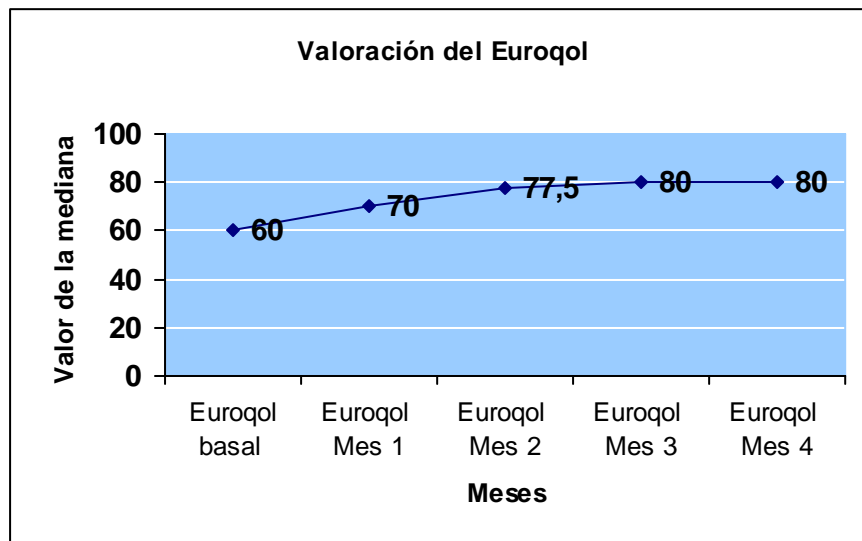
#### 3.1 PGPA (Patient's Global Psoriasis Assessment)

	PGPA basal	PGPA Mes 1	PGPA Mes 2	PGPA Mes 3	PGPA Mes 4
N válido	48	47	39	45	43
N perdidos	0	1	9	3	5
Media	7,40	4,68	3,85	2,41	1,72
Desviación típica	1,35	1,95	2,08	1,79	1,26
Mediana	8,00	5,00	3,00	2,00	2,00
Mínimo	4,00	,00	1,00	,00	,00



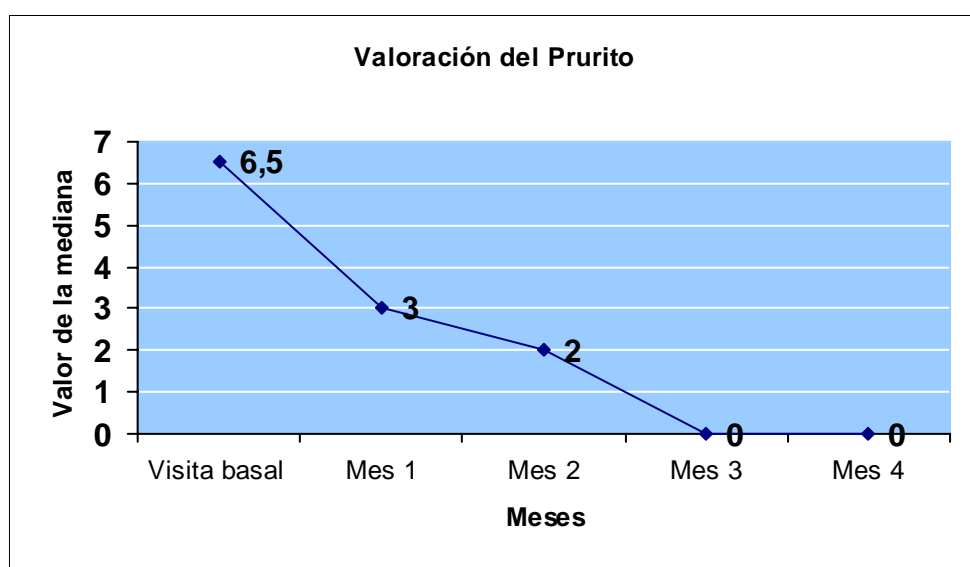
#### 3.2 Termómetro Euroqol de autovaloración de estado de salud general

	Euroqol basal	Euroqol Mes 1	Euroqol Mes 2	Euroqol Mes 3	Euroqol Mes 4
N válido	48	46	40	45	43
Media	57,92	70,11	72,25	76,89	79,42
Desviación típica	20,13	15,37	16,33	15,57	12,16
Mediana	60,00	70,00	77,50	80,00	80,00
Mínimo	15,00	30,00	20,00	20,00	50,00
Máximo	90,00	95,00	95,00	95,00	100,00



### 3.3 Escala de prurito

	Prurito basal	Prurito Mes 1	Prurito Mes 2	Prurito Mes 3	Prurito Mes 4
<b>N válido</b>	48	47	40	45	43
<b>N perdidos</b>	0	1	8	3	5
<b>Media</b>	6,17	3,40	2,38	1,41	,91
<b>Desviación típica</b>	2,82	2,87	2,20	2,04	1,64
<b>Mediana</b>	6,50	3,00	2,00	,00	,00
<b>Mínimo</b>	1,00	,00	,00	,00	,00
<b>Máximo</b>	10,00	8,00	7,00	9,00	7,00



### 3.4 Intensidad de los síntomas de la artritis

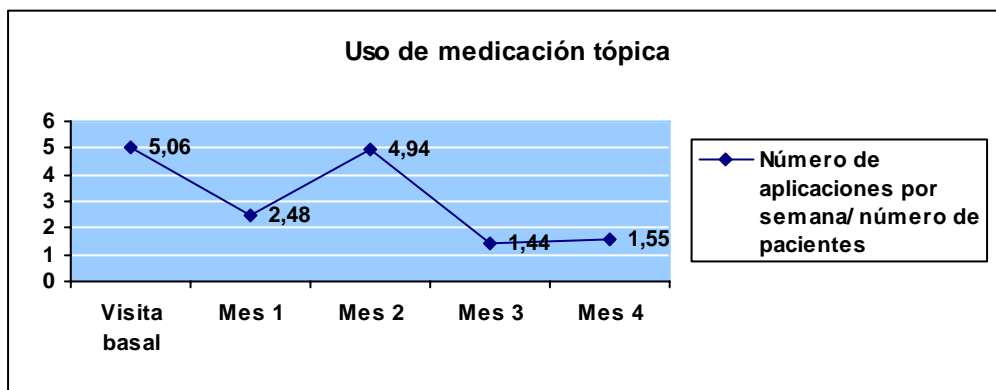
	Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
<b>N válido</b>	15	14	14	14	15
<b>Media</b>	6,13	4,21	3,50	3,14	2,47
<b>Desviación típica</b>	2,59	1,97	2,18	2,35	2,00
<b>Mediana</b>	7,00	4,50	3,50	3,00	3,00
<b>Mínimo</b>	,00	1,00	,00	,00	,00
<b>Máximo</b>	9,00	7,00	7,00	8,00	7,00



#### 4. Medicación tópica concomitante

		Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No uso	N	7	23	0	30	27
	%	14,9	48,9	0	69,8	62,8
1-2 días/semana	N	4	6	4	5	8
	%	8,5	12,8	22,2	11,6	18,6
3-4 días/semana	N	6	6	5	1	1
	%	12,8	12,8	27,8	2,3	2,3
5-6 días/semana	N	4	3	2	1	2
	%	8,5	6,4	11,1	2,3	4,7
Diariamente	N	26	9	7	6	5
	%	55,3	19,1	38,9	14,0	11,6
Total	N	47	47	18	43	43

	Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Número de aplicaciones por semana/ número de pacientes	5,06	2,48	4,94	1,44	1,55



#### 5. Test de adherencia al tratamiento

20 pacientes no realizaron 36 inyecciones durante el periodo de estudio. Ocho de las faltas fueron por viajes, 7 por infecciones, 4 por falta de medicación, 2 por error en la técnica de inyección, una por mareo, 14 por olvido y 6 de ellas eran referidas por el mismo paciente en un periodo de un año por olvido por problemas familiares.

## 6. Correlación entre PASI y PGPA

		PGPA basal
PASI basal	Correlación de Pearson	,496
	Sig. (bilateral)	,000
	N	48

		PGPA 1 mes
PASI 1 mes	Correlación de Pearson	,571
	Sig. (bilateral)	,000
	N	47

		PGPA 2 mes
PASI 2 mes	Correlación de Pearson	,504
	Sig. (bilateral)	,001
	N	39

		PGPA 3 mes
PASI 3 mes	Correlación de Pearson	,593
	Sig. (bilateral)	,000
	N	45

		PGPA 4 mes
PASI 4 mes	Correlación de Pearson	,485
	Sig. (bilateral)	,001
	N	43

## 7. Evolución y seguimiento.

- Se realiza seguimiento desde la inclusión del primer paciente en Febrero del 2004 hasta Junio del 2007.

-Pacientes con tratamiento de inducción los primeros cuatro meses (N=48))

-Pacientes con tratamiento continuado (N=32)

-Pacientes con tratamiento intermitente, el tratamiento se suspende tras conseguir la mejoría deseada por el paciente y se incorpora tras aparición de nuevo brotes. (N=13).

	Número de pacientes
<b>Tratamiento de inducción</b>	48
<b>Terapia continua</b>	32
<b>Terapia intermitente 2 ciclos</b>	10
<b>Terapia intermitente 3 ciclos</b>	1
<b>Terapia intermitente 4 Ciclos</b>	2
<b>Perdidos</b>	2

-Tiempo mínimo de tratamiento: 3 meses.

-Tiempo máximo de tratamiento: 33 meses.

-Tiempo medio de tratamiento: 11 meses.

-Se realiza suspensión del tratamiento:

- Ineficacia: 1 paciente en el mes 5.

- Mal control de la enfermedad: 5 pacientes, de los cuales 3 realizaban terapia continua y se suspendió el tratamiento a los 16, 22, 33 meses y 2 pacientes en terapia intermitente con suspensión a los 3 y 5 meses de tratamiento del segundo ciclo.

-Efectos secundarios: 2 pacientes por elevación de las transaminasas y una paciente con psoriasis guttata.

- Suspensión transitoria: 1 paciente por tromboflebitis, 1 paciente por operación quirúrgica y una paciente por embarazo.

- Pacientes perdidos: 2 a los 3 meses. Un paciente se traslada a otro hospital.

- A petición del paciente con buena respuesta: 9 pacientes

(4 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 8 meses, 8 meses, 9 meses y dos pacientes a 6 meses del segundo ciclo)

-Continúan en tratamiento: 27 pacientes.

## 8. Perfil de seguridad

Eventos registrados:

- Eritema y prurito en zona de inyección: 5 pacientes.
- Hematomas en zona de inyección: 11 pacientes.
- Cefalea: 1 paciente.
- Astenia: 2 pacientes.
- Fiebre: 1 paciente.
- Artritis: 2 pacientes.
- Infección respiratoria alta: 20 pacientes.
- Forúnculos: 4 pacientes.
- Infección de orina: 3 pacientes.
- Gastroenteritis: 3 pacientes.
- Conjuntivitis: 3 pacientes.
- Herpes zoster: 1 paciente.
- Orzuelo: 1 paciente.
- Otitis: 1 paciente.
- Amigdalitis: 1 paciente.
- Pitiriasis versicolor: 1 paciente.

- Verrugas: 3 pacientes.
- Edema en piernas: 2 pacientes.
- Edema en manos: 1 paciente.
- Alopecia areata: 1 paciente.
- Brote de guttata: 8 pacientes.
- Reacción medicamentosa: 1 paciente.
- Tromboflebitis: 1 paciente.
- Lumbalgia: 1 paciente.
- Queratosis actínicas: 1 paciente.
- Aumento de las transaminasas: 2 pacientes.
- Estenosis de iliaca y gangrena de cuarto dedo del pie: 1 paciente.
- Acné: 1 paciente.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### Análisis de efectividad

El tratamiento con etanercept ha demostrado ser rápido y efectivo en el tratamiento de la psoriasis en los pacientes estudiados en práctica clínica habitual. El valor medio del PASI ha disminuido significativamente ( $p < 0,001$ ) respecto al basal desde el primer mes y durante los 4 meses del periodo de inducción. Todos los pacientes evaluados han mejorado desde la visita basal. Se observa una mejoría desde el primer mes, alcanzando el 53,2 % de los pacientes un PASI 50. Al cuarto mes 100 %, 86 %, 55,8% de los pacientes evaluados (N= 43) alcanzaron el PASI 50, 75 y 90 respectivamente. (260)

Cinco pacientes no son evaluados en el cuarto mes: un paciente por haber realizado solo 3 meses de tratamiento, 2 de ellos por no acudir a la revisión, uno por traslado a otro hospital y un paciente perdido. Todos ellos en el tercer mes alcanzan un PASI 75.

En el tratamiento de mantenimiento, etanercept mantiene la eficacia en la mayoría de los pacientes. Treinta y dos pacientes realizan tratamiento continuado y trece pacientes tratamiento intermitente. Seis pacientes (14 %), que no alcanzan el PASI 75, deciden continuar el tratamiento, al sentirse satisfechos por la mejoría observada. En 5 de ellos se disminuye la dosis a 25mg 2 veces por semana, y a pesar de la disminución de la dosis, los pacientes mejoran y alcanzan en meses posteriores el PASI 75. En un paciente se mantiene la dosis inicial 50mg 2 veces por semana y al sexto mes alcanza el PASI 75. En tratamiento continuado, desde el cuarto mes, a una dosis de 25mg 2 veces por semana o 50mg 1 vez por semana, observamos

pérdida de eficacia en 5 pacientes. En uno de ellos presenta un importante empeoramiento al disminuir al cuarto mes la dosis inicial y se decide suspender el tratamiento a los 5 meses. En los otros 4 pacientes el empeoramiento es más progresivo y discreto. Se aumenta la dosis a 50 2 veces por semana, pero a pesar de la modificación de dosis, no se consigue controlar la enfermedad por lo que se suspende el tratamiento a los 10, 16, 22 y 33 meses.

Se ha evaluado los parámetros durante 2 años cada 3 meses, pero a partir de los 9 meses (N: 10 pacientes), solo hemos podido evaluar 4 pacientes a los 12 meses y 3 a los 18 y 24 meses durante el periodo de estudio. Hemos observado una mejoría significativa hasta el noveno mes. A partir de ese momento ha dejado de ser significativo en parte por el tamaño muestral y porque uno de los pacientes presenta empeoramiento de su psoriasis. Dos pacientes tras 29 y 27 meses de tratamiento continúan manteniendo un PASI 90.

Trece pacientes han realizado tratamiento intermitente. Se han comparado 2 ciclos de tratamiento. En los 2 ciclos evaluados el PASI ha disminuido significativamente respecto a la basal a los 4 meses. El valor del PASI con el que inician los pacientes el segundo ciclo es significativamente menor (mediana: 35,10) que su valor en el primer ciclo (mediana: 20) ( $p < 0,05$ ). Durante los cuatro primeros meses del primer ciclo, la reducción del PASI ha aumentado significativamente, no siendo así en el segundo ciclo. Los valores al cuarto mes son significativamente diferentes entre los ciclos. En terapia intermitente 2 pacientes suspenden el tratamiento por ineficacia en el segundo ciclo al tercer y quinto mes. Estos pacientes en el primer ciclo a los 4 meses no se alcanzaron el PASI 75 aunque realizaron un segundo ciclo porque los pacientes se sentían satisfechos con el tratamiento. Se ha observado que los

pacientes que decidieron realizar terapia intermitente alargan en tiempo de los ciclos posteriores y tienden a preferir tratamiento continuo.

El valor medio del BSA ha disminuido significativamente respecto al basal desde el primer mes y durante todo el periodo de inducción. En los pacientes que realizan el tratamiento continuo se observa un mantenimiento de la mejoría hasta los 12 meses, siendo significativa hasta el noveno mes. En terapia intermitente, el valor del BSA ha disminuido significativamente desde el primer mes de tratamiento respecto a la basal tanto en el primer ciclo como el segundo ciclo. El valor de BSA ha sido significativamente mayor al inicio del primer ciclo (mediana: 54), que al inicio del segundo ciclo (mediana: 30).

Respecto al PGPAs, la severidad de las lesiones disminuye significativamente desde el primer mes y durante los meses estudiados en el periodo de inducción. En el cuarto mes ningún paciente presenta una psoriasis severa o muy severa frente a 81,2% de los pacientes en la visita basal. En el cuarto mes, solo 2 pacientes (4,7%) presentan una psoriasis moderada y 4 pacientes (9,3%) está sin lesiones. Desde entonces hasta el noveno mes observamos una mejoría significativa. En terapia intermitente, la severidad de las lesiones ha mejorado significativamente desde el primer mes de tratamiento, tanto en el primer ciclo como en el segundo. Los pacientes se encontraban significativamente peor al inicio del primer ciclo (pacientes con psoriasis severa o muy severa: 92,3%) que en el segundo ciclo (pacientes con psoriasis severa o muy severa: 75%).



Los resultados del PGA ch son paralelos al PGPA. Tras 4 meses de tratamiento el 100% de los pacientes al menos presentaban una mejoría buena y casi completa el 62,8%.

Tras la evaluación de los parámetros estudiados se observa una evolución paralela de los mismos durante periodo estudiado tanto en terapia continua como intermitente.

## **Valoración del tratamiento por el paciente**

La valoración del tratamiento por el paciente a través del PGPA muestra una mejora de la psoriasis durante el tratamiento con etanercept. Se observa una disminución estadísticamente significativa respecto al PGPA basal desde el primer mes de tratamiento hasta el cuarto mes. Frente al valor basal del PGPA con una mediana de 8, observamos al cuarto mes un valor de la mediana de 2. Esta disminución estadísticamente significativa se mantiene hasta los 12 meses de tratamiento. En terapia intermitente, el valor del PGPA ha disminuido significativamente desde el primer mes del tratamiento tanto en el primer como en el segundo ciclo. Aunque hay que reseñar que al inicio del primer ciclo la valoración del PGPA ha sido significativamente mayor que en el segundo ciclo.

El valor medio del prurito ha sufrido un descenso estadísticamente significativo desde el primer mes (mediana: 3) respecto al basal (mediana: 6,5). Durante el tercer y cuarto mes ningún paciente presenta prurito (mediana: 0). Esta disminución es significativa hasta el noveno mes. En terapia intermitente el prurito ha sufrido un

descenso estadísticamente significativo desde el primer mes en los dos ciclos de tratamiento, no existiendo diferencias significativas entre los ciclos. Esta mejoría del prurito ha contribuido a la mejoría en la calidad de vida del paciente.

Por otra parte, se ha observado una mejoría en el estado de salud general de los pacientes durante el tratamiento con etanercept a través de termómetro de Euroqol. Se observaron valores significativamente superiores respecto a los basales (mediana: 60) desde el primer mes y durante los 4 primeros meses (mediana: 70-80). Este aumento significativo se mantiene hasta el noveno mes (mediana: 80). En terapia intermitente el valor del termómetro de Euroqol ha aumentado significativamente en el primer ciclo, no habiéndose observado modificaciones significativas en el segundo ciclo. En el segundo ciclo se observaron valores basales superiores que en el primer ciclo, que explicarían que estas diferencias fueran mayores en el primer ciclo, ya que la mediana al cuarto mes en los dos ciclos es 80.

La intensidad de los síntomas de los 15 pacientes que sufren artritis psoriásica disminuye significativamente desde el primer mes y durante los 4 primeros meses en el periodo de inducción (mediana: 4,5-3) respecto al valor basal (mediana: 7). Desde entonces hasta los 12 meses se mantiene, pero no es estadísticamente significativa, debido al tamaño muestral (N: 5). En terapia intermitente la disminución ha sido estadísticamente significativa en el primer ciclo pero no en el segundo ciclo. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los ciclos.

## **Uso de medicación tópica concomitante**

La frecuencia de aplicación tópica descendió desde el primer mes. Tras 4 meses de tratamiento el 37,20% utiliza terapia tópica frente al 85,1% en la visita basal. También se observa que el 55,3 % de los pacientes en la visita basal utilizan tópicos diariamente frente solo un 11,3 % tras 4 meses de tratamiento. Esta disminución de la aplicación de terapia tópica supone una mayor comodidad para los pacientes al reducir la dedicación de tiempo para el blanqueamiento de sus lesiones.

En el periodo de mantenimiento se observan fluctuaciones en la frecuencia de aplicación. Esto se debe a que los pacientes se aplicaban los tratamientos tópicos para lesiones residuales o pequeños brotes de lesiones psoriásicas. En terapia intermitente no se ha observado diferencias significativas en la utilización de medicación tópica en el primer y segundo ciclo.

## **Cumplimiento del tratamiento**

La adherencia al tratamiento fue buena. La causa más frecuente de fallo terapéutico fue por olvido en 14 casos, 6 de ellos en un mismo paciente y 8 por viajes. Esto muestra la comodidad y facilidad de cumplimiento del tratamiento. La adherencia al tratamiento contribuye en una mayor eficacia del tratamiento con etanercept.

## **Correlación entre la percepción del médico y el paciente**

Se observó una correlación positiva entre PASI y PGPA, siendo significativa tanto en la visita basal como en los 4 primeros meses. ( $p < 0,01$ )

## Perfil de seguridad

Etanercept ha mostrado un buen perfil de seguridad y tolerancia. Sin embargo en 2 pacientes se ha suspendido el tratamiento por presentar alteraciones hepáticas. Uno de ellos sin patología previa hepática y analítica basal sin alteraciones, desde el quinto mes presentó un aumento progresivo de las transaminasas, hasta alcanzar 3 veces sus valores basales a los 8 meses de comenzar tratamiento con etanercept. Tras 6 meses de suspensión de la medicación la función hepática fue normal. Otra paciente presentaba una esteatosis hepática previa al inicio de tratamiento con etanercept, con valores de transaminasas elevados, pero al mes de tratamiento se observó un aumento brusco de esos valores, alcanzando valores 6 veces mayores que los basales a los 3 meses. Tras un año sin tratamiento los valores de transaminasas disminuyeron hasta los valores basales. No hemos observado deterioro de la función hepática en el seguimiento de una paciente con hepatitis C crónica en tratamiento con etanercept durante 18 meses de tratamiento.

La mayoría de los eventos registrados son infecciones de carácter leve. Las más frecuentes han sido las infecciones del tracto respiratorio superior al igual que los ensayos clínicos. La evolución de todas ellas fue buena y no requirió hospitalización. Destacamos la aparición eruptiva de verrugas en una paciente en tratamiento con etanercept. (261)

Después de las infecciones, las reacciones locales a la inyección fueron el efecto secundario más referido por los pacientes en los primeros meses de tratamiento.

Por otra parte se han registrado 8 brotes de psoriasis guttata, en muchas ocasiones en zonas donde previamente el paciente no había presentado psoriasis. Todos los brotes han sido bien controlados con la terapia tópica, excepto dos pacientes. En una de ellas se añadió ciclosporina, al presentar un brote intenso y tras un mes de tratamiento combinado se consiguió el control de la enfermedad. La segunda paciente presentó un brote intenso de psoriasis guttata asociado a un fenómeno de koebner. Se observaban placas de psoriasis en zonas de inyección, donde había presentado reacciones locales previas y en cicatriz de un dermatofibroma. La gravedad del cuadro cutáneo obligó a suspender el tratamiento con etanercept.

Aunque se ha observado mejoría en la intensidad de síntomas relacionados con artritis psoriásica durante el tratamiento con etanercept, se han registrado 2 brotes de artritis psoriásica en el periodo evaluado. Una de las pacientes refería un brote de artritis en rodilla hacía 2 años, pero no estaba diagnosticada de artritis psoriásica. Al sexto mes presentó un brote de inflamación y dolor en articulaciones interfalángicas, valorado por los reumatólogos como artritis psoriásica. Desde entonces, la paciente realiza tratamiento combinado con metotrexato. Otro paciente, que previamente había sido diagnosticado de artritis psoriásica, presentó un episodio de artritis en articulaciones interfalángicas, coincidiendo con un brote cutáneo, que obligó a suspender tratamiento con etanercept al no conseguir un buen control de ambas enfermedades a los 33 meses de tratamiento.

Una mujer recibiendo en tratamiento con etanercept se quedó embarazada tras 4 meses de tratamiento. El tratamiento se suspendió cuando se confirmó el embarazo. Ha presentado un embarazo sin complicaciones y un bebé sano.

No se han observado infecciones graves, ni tumores, enfermedades desmielinizantes o descompensación de insuficiencia cardíaca.

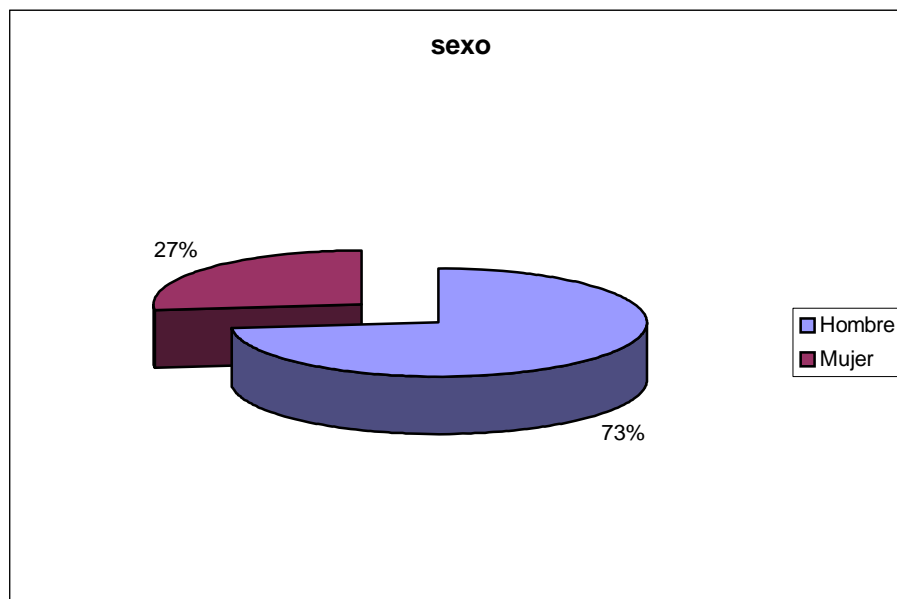
# **INFLIXIMAB**

## Pacientes

### 1. Características demográficas de los pacientes estudiados en el tratamiento con infliximab

#### 1.1 Sexo

De los 26 pacientes incluidos en el estudio, el 73,1% (N=19) son hombres y el 26,7% (N=7) mujeres.



#### 1.2 Edad

La mediana de edad de los pacientes ha sido de 45,00 años.

	Edad del paciente (años)
N válido	26
Media	46,1
Desviación típica	13,5
Mediana	45,00
Mínimo	19,00
Máximo	72,00

#### 1.3 Tiempo de evolución de la Psoriasis

La mediana del tiempo de evolución de Psoriasis ha sido de 23 años.

	Tiempo de evolución de la psoriasis (años)
N válido	26
Media	21,1
Desviación típica	10,2
Mediana	23
Mínimo	3,00
Máximo	44,00

## 1.4 Artritis psoriásica

En el 23% de los pacientes (N=6), hay presencia de artritis psoriásica, no siendo así en el 77% restante (N=20).

	<b>Tiempo de evolución de la Artritis Psoriásica (años)</b>
<b>N válido</b>	6
<b>Media</b>	4,4
<b>Desviación típica</b>	4,3
<b>Mediana</b>	3,5
<b>Mínimo</b>	0,17
<b>Máximo</b>	12

## 1.5 Presencia de virus

El 11,5 % ( N= 3) mostraron serología positiva para hepatitis B.

## 1.6 Mantoux

La prueba de Mantoux ha resultado positiva en el 34,6 % de los pacientes (N= 9).

## 1.7. Enfermedades concomitantes

- Hipertensión arterial: 4 pacientes.
- Hipercolesterolemia: 8 pacientes.
- Hipotiroidismo: 2 pacientes.
- Diabetes: 2 pacientes.
- Hiperuricemia: 3 pacientes.
- Epilepsia: 1 paciente.
- Enfermedad de Addison: 1 paciente.
- Osteoporosis: 1 paciente.
- Sacroileitis: 1 paciente.
- Hipertransaminemia: 1 paciente.



## **1.8 Tratamientos sistémicos previos**

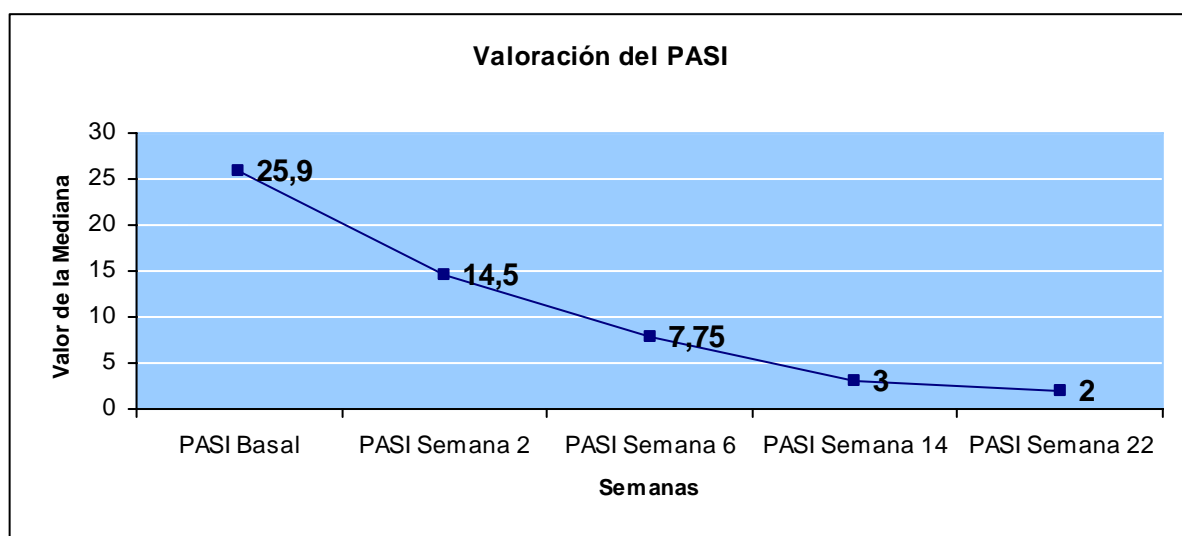
- Retinoides : 15 pacientes.
- Fototerapia: 18 pacientes.
- Ciclosporina: 18 pacientes.
- Metotrexate: 13 pacientes.
- Etanercept: 5 pacientes.
- Adalimumab: 1 paciente.
- Onercept: 4 pacientes.
- Efalizumab: 3 pacientes.
- Micofenolato: 2 pacientes.

## Resultados

### 2. Efectividad en pacientes con tratamiento infliximab en el periodo de inducción

#### 2.1. PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

	PASI Basal	PASI Semana 2	PASI Semana 6	PASI Semana 14	PASI Semana 22
N válido	26	26	26	25	19
N perdido	0	0	0	1	5
Media	28,6	17,3	9,7	5,8	8,8
D.T.	11,3	11,1	9,1	7,1	14,7
Mediana	25,9	14,5	7,75	3	2
Mínimo	12,3	1	0	0	0
Máximo	55,2	44	41	27	54



#### *PASI 50*

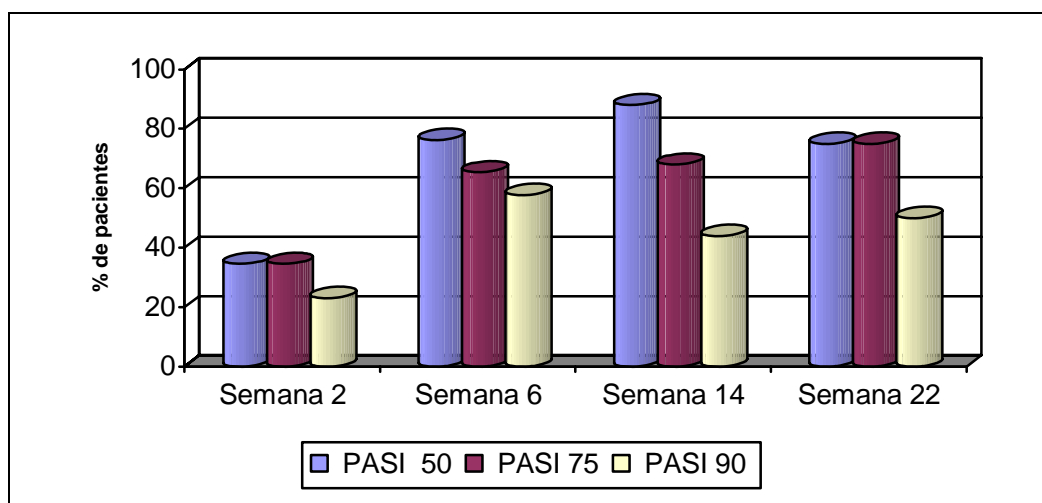
		Semana 2	Semana 6	Semana 14	Semana 22
No	N	17	6	3	4
	%	65,4	23,7	12	21,1
Sí	N	9	21	22	15
	%	34,6	76,3	88	78,9
Total	N	26	26	25	19

#### *PASI75*

		Semana 2	Semana 6	Semana 14	Semana 22
No	N	17	9	8	4
	%	65,4	34,6	32	21,1
Sí	N	9	17	17	15
	%	34,6	65,4	68	78,9
Total	N	26	26	25	19

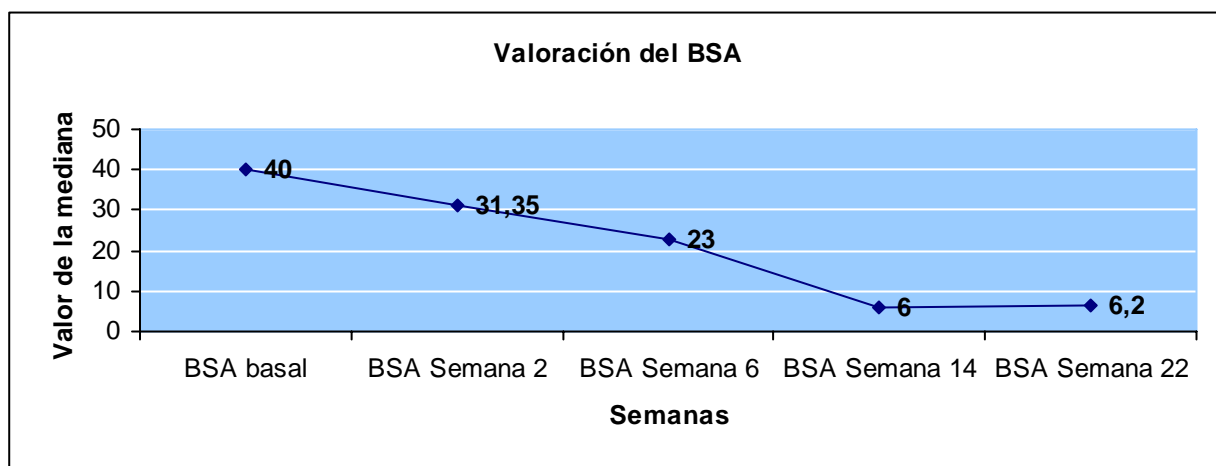
## PASI 90

No		Semana 2	Semana 6	Semana 14	Semana 22
	N	20	11	14	9
	%	76,92	42,3	56	47,4
Sí	N	6	15	11	10
	%	23,08	57,7	44	52,6
Total	N	26	26	25	19



## 2.2 BSA (Body Surface Area)

	BSA basal	BSA Semana 2	BSA Semana 6	BSA Semana 14	BSA Semana 22
N válido	26	26	26	25	19
N perdido	0	0	0	1	6
Media	45,6	32,8	25,9	10,6	15,5
D.T.	21,1	19,6	22,7	13,4	21,5
Mediana	40	31,35	23	6	6,2
Mínimo	10	5	0	0	0
Máximo	90	90	90	50	70



## 2.3 PGAs(Static Physician´s Global Assessment)

		Visita basal	Semana 2	Semana 6	Semana 14	Semana 22
Sin lesiones	N	0	0	4	5	7
	%	0	0	15,4	20	36,8
Mínimo	N	0	1	4	11	5
	%	0	3,8	15,4	44	26,3
Leve	N	0	6	10	3	2
	%	0	23,1	38,5	12	10,5
Moderado	N	5	12	6	5	2
	%	19,3	46,2	23,1	20	10,5
Severo	N	13	6	2	1	2
	%	50	23,1	7,7	4	10,5
Muy severo	N	8	1	0	0	1
	%	30,7	3,8	0	0	5,3
Total	N	26	26	26	25	19

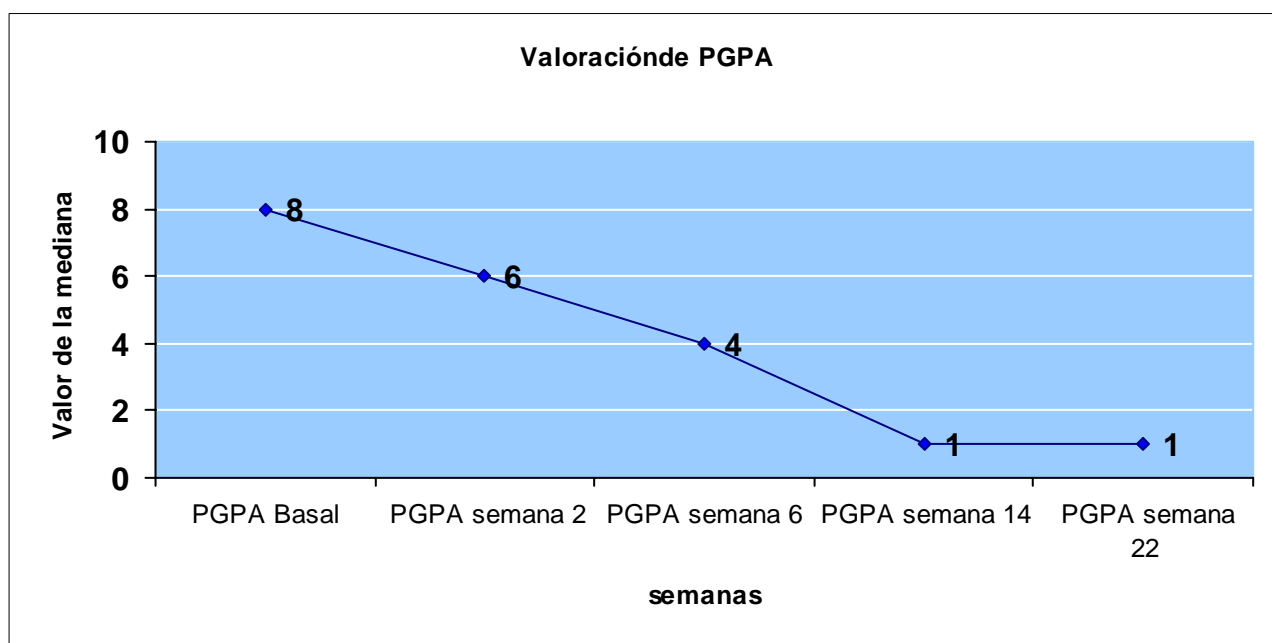
## 2.4 PGA ch (Physician´s Global Assessment of Change)

		Semana 2	Semana 6	Semana 14	Semana 22
En remisión	N	2	4	5	6
	%	7,7	15,4	20	31,6
Mejoría casi completa	N	0	7	11	8
	%	0	26,9	44	42,1
Mejoría buena	N	9	8	4	2
	%	34,6	30,8	16	10,5
Mejoría franca	N	3	3	3	1
	%	11,5	11,5	12	5,3
Mejoría ligera	N	12	4	2	0
	%	46,2	15,4	8	0
Sin cambios	N	0	0	0	1
	%	0	0	0	5,3
Empeoramiento	N	0	0	0	1
	%	0	0	0	5,3
Total	N	26	26	25	19

### 3. Valoración del paciente

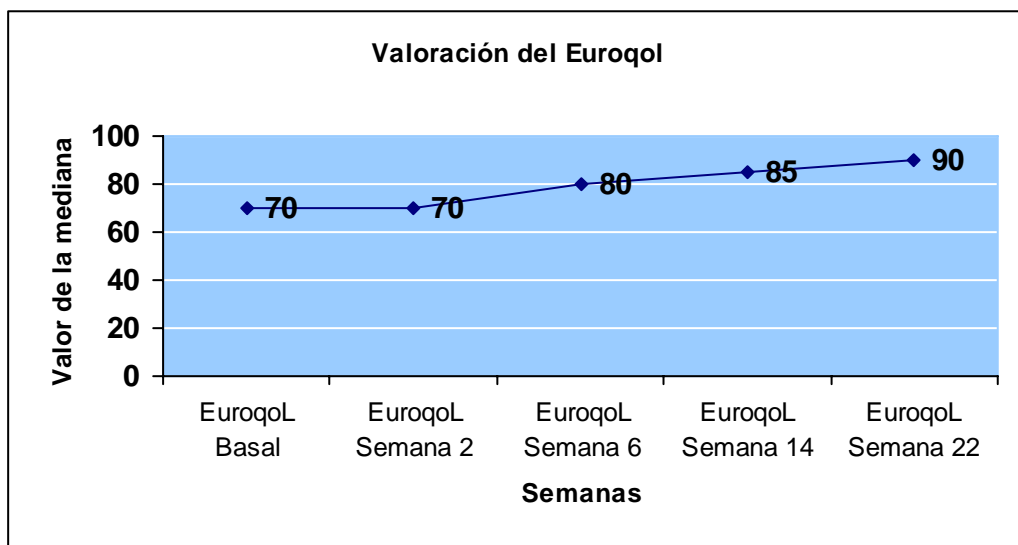
#### 3.1 PGPA (Patient's Global Psoriasis Assessment)

	PGPA Basal	PGPA semana 2	PGPA semana 6	PGPA semana 14	PGPA semana 22
<b>N válido</b>	26	26	26	24	19
<b>N perdido</b>	0	0	0	2	7
<b>Media</b>	7,9	5,6	4,0	2,5	2,6
<b>D.T.</b>	1,7	2,6	3,0	2,6	3,0
<b>Mediana</b>	8	6	4	1	1
<b>Mínimo</b>	4	1	0	0	0
<b>Máximo</b>	10	10	10	8	10



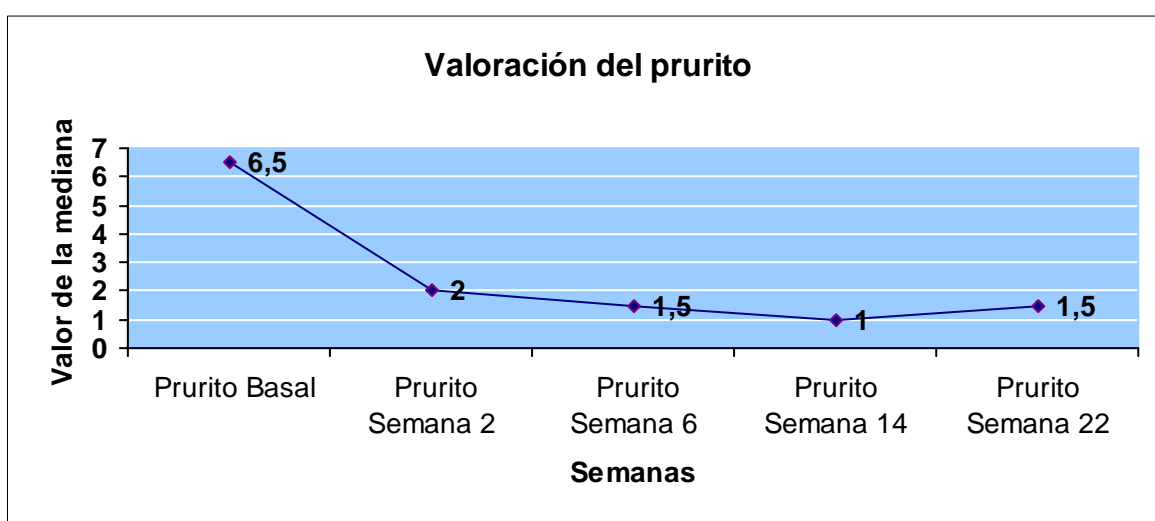
#### 3.2 Termómetro Euroqol de autovaloración de estado de salud general

	EuroqoL Basal	EuroqoL Semana 2	EuroqoL Semana 6	EuroqoL Semana 14	EuroqoL Semana 22
<b>N válido</b>	26	24	25	25	19
<b>N perdidos</b>	0	2	1	1	7
<b>Media</b>	60,3	65,5	78,8	80,8	82,8
<b>D.T.</b>	26,6	24,4	17,1	19,3	16,1
<b>Mediana</b>	70	70	80	85	90
<b>Mínimo</b>	9	8	10	10	50
<b>Máximo</b>	90	95	100	100	100



### 3.3 Escala de prurito

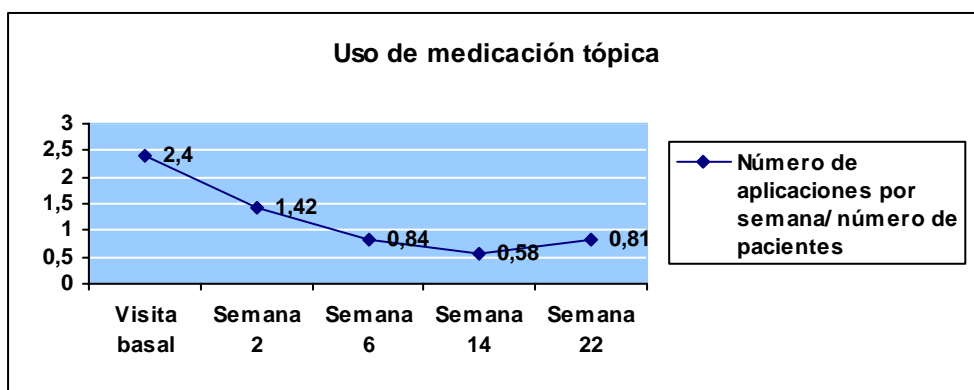
	Prurito Basal	Prurito Semana 2	Prurito Semana 6	Prurito Semana 14	Prurito Semana 22
<b>N válido</b>	25	25	24	24	18
<b>N perdidos</b>	1	1	2	2	8
<b>Media</b>	6,3	2,8	2,2	1,9	2,7
<b>D.T.</b>	2,4	2,9	2,8	2,5	3,2
<b>Mediana</b>	6,5	2	1,5	1	1,5
<b>Mínimo</b>	1	0	0	0	0
<b>Máximo</b>	10	10	10	10	10



#### 4. Medicación tópica concomitante

		Visita basal	Semana 2	Semana 6	Semana 14	Semana 22
No uso	N	10	14	16	11	9
	%	59	73,6	84,1	91,7	82
1-2 días/semana	N	1	1	1	0	1
	%	5,9	5,3	5,3	0	9
3-4 días/semana	N	1	1	0	0	0
	%	5,9	5,3	0	0	0
5-6 días/semana	N	0	0	0	0	0
	%	0	0	0	0	0
Diariamente	N	5	3	2	1	1
	%	29,2	15,8	10,6	8,3	9
Total	N	17	19	19	12	11

	Visita basal	Semana 2	Semana 6	Semana 14	Semana 22
Numero de aplicaciones por semana/ número de pacientes	2,4	1,42	0,84	0,58	0,81



#### 5. Test de adherencia al tratamiento

Ningún paciente olvidó acudir a la administración de la medicación.

## 6. Correlación entre PASI y PGPA

		PGPA basal
PASI basal	Correlación de Pearson	,371
	Sig. (bilateral)	,062
	N	26

		PGPA 2 semanas
PASI 2 semanas	Correlación de Pearson	,732
	Sig. (bilateral)	,000
	N	25

		PGPA 6 semanas
PASI 6 semanas	Correlación de Pearson	,781
	Sig. (bilateral)	,000
	N	26

		PGPA 14 semanas
PASI 14 semanas	Correlación de Pearson	,693
	Sig. (bilateral)	,000
	N	24

		PGPA 22 semanas
PASI 22 semanas	Correlación de Pearson	,736
	Sig. (bilateral)	,000
	N	19



## 7. Evolución y seguimiento

-Se realiza seguimiento desde la inclusión del primer paciente en Noviembre del 2004 hasta Junio del 2007.

-Pacientes con tratamiento de inducción durante las 22 semanas (N=26).

-Pacientes en seguimiento con tratamiento de mantenimiento (N=19).

-Tiempo mínimo de tratamiento: 6 semanas.

-Tiempo máximo de tratamiento: 118 semanas.

-Tiempo medio de tratamiento: 49 semanas.

- Se realiza suspensión del tratamiento:

- Ineficacia: 1 paciente a las 6 semanas.
- No conseguir un buen control de la enfermedad: 2 pacientes a las 56 semanas.
- Efectos secundarios: 1 paciente por mononeuritis múltiple a las 30 semanas, 1 paciente por reacción a la infusión a las 30 semanas, 1 paciente por brote de artritis a las 14 semanas.

- Pacientes que se añade tratamiento con ciclosporina para mantener eficacia: 1 a las 14 semanas, 1 a las 22 semanas, 1 a las 30 semanas y 2 a las 38 semanas.

-Continúan en tratamiento: 20 pacientes.

## **8. Perfil de seguridad.**

Eventos registrados:

- Cefalea tras la infusión: 4 pacientes.
- Artromialgias tras la infusión: 3 pacientes.
- Empeoramiento de la artritis psoriasica: 3 pacientes.
- Reacciones inmediatas a la infusión: 2 pacientes.
- Náuseas tras la infusión: 1 paciente.
- Fatiga: 2 pacientes.
- Diarrea: 2 pacientes.
- Urticaria: 1 paciente.
- Sensación de ahogo durante la infusión: 2 pacientes.
- Mononeuritis múltiple: 1 paciente.
- Artritis: 1 paciente.
- Infección de vías respiratorias altas: 6 pacientes.
- Infección urinaria: 1 paciente.
- Intertrigo: 1 paciente.
- Herpes zoster: 1 paciente.
- Verrugas: 1 paciente.
- Forunculo: 1 paciente.
- Infección dentaria: 1 paciente.
- Otitis: 2 pacientes.
- Conjuntivitis: 1 paciente.
- Uveitis: 1 paciente.
- Brote de guttata en zonas donde no presentaba previamente psoriasis: 6 pacientes.

-Alteraciones analíticas:

-Anemia: 1 paciente.

-Elevación de las transaminasas: 7 pacientes.

## **ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

### **Análisis de efectividad**

El tratamiento con infliximab ha demostrado ser rápido y efectivo en el tratamiento de la psoriasis crónica en placas en los pacientes estudiados, en condiciones de práctica clínica habitual.(262) El valor medio del PASI ha disminuido significativamente ( $p < 0,05$ ) respecto al basal desde la primera infusión, alcanzando el PASI 50, 75 y 90 el 34,6%, 34,6%, y 23,08 % de los pacientes respectivamente. En la semana 14, tras 3 infusiones 88 %, 68 %, 44% de los pacientes tratados (N= 25) alcanzaron en PASI 50, 75 y 90 respectivamente. Un paciente suspende el tratamiento por ineficacia tras 3 infusiones. Los resultados observados en el estudio son inferiores a los observados en los ensayos clínicos respecto a eficacia en periodo de inducción. Tal vez sea debido a la selección de los pacientes que inician tratamiento con infliximab. Se eligió este tratamiento en los pacientes más graves que no tuvieran contraindicación para realizar el tratamiento, basándonos en que la literatura lo define como el tratamiento biológico más eficaz y rápido.

En el tratamiento de mantenimiento, infliximab mantiene la eficacia en la mayoría de los pacientes. Diecinueve pacientes realizan al menos 6 infusiones (30 semanas), en 9 pacientes se administran 10 infusiones (62 semanas) y 2 pacientes son evaluados hasta infusión 16 (110 semanas) y infusión 17 (118 semanas) en el periodo estudiado. Ocho pacientes (32%) no alcanzan el PASI 75 a las 14 semanas. En 5 de ellos se añade ciclosporina para controlar la psoriasis en las semanas 14, 22, 30 y 2 pacientes en la semana 38. Todos ellos observan una mejoría importante y

rápida, alcanzando 3 de ellos un PASI 0 tras la siguiente infusión y 2 de ellos un PASI de 2,3 y 0,8 tras 2 infusiones de infliximab. (263) Un paciente aunque no alcanza el PASI 75 continua el tratamiento porque inicia el tratamiento con infliximab con una eritrodermia (PASI 38,3 y BSA 85) y el paciente está satisfecho con la mejoría. En otro paciente se suspende el tratamiento tras 3 infusiones por brote de artritis y no control de la psoriasis y en el último paciente se observa mejoría en las 2 primeras infusiones aunque tiene un rebrote en la tercera infusión y se decide continuar para valorar eficacia en sucesivas infusiones.

Desde la semana 22 hasta la semana 54 se observa, en los pacientes estudiados, una disminución del PASI estadísticamente significativa, siendo la mediana 1,8 en la semana 54 (N= 10). A partir de esa fecha hay un aumento del valor medio del PASI hasta las 118 semanas evaluadas. Estos resultados hay que interpretarlos teniendo en cuenta que 5 pacientes mantienen su eficacia añadiendo ciclosporina y los pacientes que continúan el tratamiento son los pacientes respondedores. A partir de la semana 54 el valor del PASI medio no es significativo respecto a la basal en parte debido al pequeño número de paciente evaluados desde esa fecha y empeoramiento de los pacientes en tratamiento combinado cuando se disminuye la dosis de ciclosporina. De los 5 pacientes en terapia combinada, en uno de ellos se suspende el tratamiento con infliximab, porque el paciente a pesar de que mejora de forma importante tras la infusión de infliximab, a los 15 días de tratamiento, presenta un brote importante de psoriasis.

Hemos observado que la eficacia se mantiene en la mayoría de los pacientes respondedores. En algunos pacientes, hemos observado una mejoría, aunque no suficiente o no duradera en el tiempo. En ellos se ha combinado ciclosporina con un control de la enfermedad excepto en un paciente. En un paciente que no alcanzó el

PASI 75, sí el PASI 50 se intentó continuar con el tratamiento porque el paciente refería mejoría tras la infusiones, pero tras 8 infusiones se decidió suspender por no controlar su enfermedad. En este paciente a pesar de mantener el tratamiento pensando que podría tratarse de un respondedor lento no hemos observado mejoría. Estos datos se deben valorar como una tendencia debido a que la muestra es pequeña y se trata de una serie de casos clínicos.

El valor medio del BSA ha disminuido significativamente respecto al basal desde la primera infusión, alcanzando en la semana 30 una mediana mínima de 5. Desde entonces los valores de BSA, aunque presentan pequeños ascensos, tienden a mantenerse observándose una mediana de 6 en los 3 pacientes estudiados en la semana 93.

Respecto al PGPAs, la severidad de las lesiones disminuye desde la primera infusión, presentando el 26,9 % de los pacientes una psoriasis leve o mínima. Tras 3 infusiones el 20 % no presenta lesiones y solo un 4% presenta una psoriasis severa frente 80,7 % de los pacientes en el estado basal que presentaban una psoriasis severa o muy severa. Tras la incorporación de la terapia combinada en los pacientes descritos, todos ellos se mantienen con una psoriasis leve o mínima durante en tratamiento de mantenimiento.

Los resultados del PGA ch son paralelos al PGPAs. Tras 3 infusiones el 92% de los pacientes presentan al menos una mejoría franca y un 20 % están en remisión sin lesiones.

Tras la evaluación de los parámetros estudiados se observa una evolución paralela de los mismos durante periodo estudiado.

### **Valoración del paciente del tratamiento**

La valoración del tratamiento del paciente a través del PGPA muestra una mejora de la psoriasis durante el tratamiento con infliximab. Se observa una disminución estadísticamente significativa desde la primera infusión y se mantiene hasta la semana 38 que presenta una mediana de 1. Desde entonces no es estadísticamente significativa respecto a la basal, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra (N menor 10 pacientes). Sin embargo la mediana se mantiene entre 1 y 2,5 durante el periodo estudiado frente al valor de 8 en la visita basal.

El valor medio del prurito ha sufrido un descenso estadísticamente significativo desde la primera infusión y se mantiene hasta la semana 70, desde entonces no se ha podido demostrar diferencias significativas, probablemente por pequeño tamaño de la muestra (N menor 8 pacientes). A pesar de ello, se observa en la primera infusión un descenso importante del prurito con un valor de la mediana de 2 frente a 6,5 de la basal y desde entonces se mantiene entre 1,5 y 1 durante el tratamiento de mantenimiento. Esta mejora del prurito ha contribuido a la mejora en la calidad de vida del paciente.

Por otra parte, se ha observado una mejoría en el estado de salud general de los pacientes durante el tratamiento con infliximab a través del termómetro de Euroqol.

Este mostró valores significativamente superiores respecto a los basales desde la primera infusión hasta la semana 54. Al igual que los otros valores estudiados no se pudo demostrar a partir de entonces una mejoría significativa por el tamaño muestral. Se observa un descenso importante en el periodo de inducción, con un valor de la mediana de 85 frente a 70 de la basal y se mantiene durante todo el tratamiento entre los valores de 82,5 y 90.

### **Uso de medicación tópica concomitante**

La frecuencia de aplicación tópica desciende desde la primera infusión. Después de 3 infusiones el 91,7% de los pacientes evaluados no utiliza medicación tópica. Desde entonces solo 2 pacientes mantienen el uso de medicación tópica. Esta disminución de la aplicación de terapia tópica supone una mayor comodidad para los pacientes al reducir la dedicación de tiempo para el blanqueamiento de sus lesiones.

### **Cumplimiento del tratamiento**

La adherencia al tratamiento ha sido excelente. Ningún paciente falló a la citación de la administración la medicación. Esto muestra la comodidad y facilidad de cumplimiento del tratamiento. De esta manera, la adherencia al tratamiento contribuye a la eficacia del tratamiento.



## **Correlación entre la percepción del médico y el paciente**

Se observa una buena correlación entre PGPA y el PASI siendo significativa desde la primera infusión ( $p < 0,01$ ).

## **Perfil de seguridad**

Infliximab ha presentado un buen perfil de seguridad y tolerancia. Aunque en 3 pacientes se ha suspendido el tratamiento por efectos secundarios. Un paciente presentó un brote intenso de artritis psoriasica, además de no alcanzar un buen control de la psoriasis en la tercera infusión. Otro paciente, sin antecedentes previos neurológicos, desarrollo una mononeuritis múltiple que obligó a suspender la medicación en la semana 30. El cuadro neurológico mejoró tras suspensión de la medicación. Por último, un paciente presentó una reacción urticarial inmediata en la quinta infusión, que se repitió en la sexta infusión a pesar de tratamiento con polaramine y actocortina.

Al igual que los ensayos clínicos las reacciones a la infusión han sido los efectos secundarios más frecuentes. Un paciente presentó una reacción urticarial inmediata a la infusión por lo que suspendió el tratamiento y otros 2 pacientes presentaron un episodio de náuseas, opresión torácica que remitió tras interrumpir la infusión y reiniciar la infusión más lenta. Efectos secundarios más leves incluyen náuseas, escalofríos, artromialgias, cefalea tras la infusión.

Se han registrado diversas infecciones a lo largo del estudio, de carácter leve, con buena evolución, siendo las más frecuentes las infecciones respiratorias del tracto

superior. No se ha registrado ningún caso de tuberculosis. Todos los pacientes que presentaron un mantoux positivo al inicio del tratamiento realizaron quimioprofilaxis con isoniacina 300 mg diarios durante 9 meses.

Destacamos la aparición de brotes de psoriasis guttata y aparición de psoriasis en zonas donde no presentaban placas de psoriasis previas al tratamiento. Estos brotes se controlaron y remitieron con terapia combinada con ciclosporina excepto en un paciente.

Se han encontrado en los controles analíticos: anemia en una paciente en probable relación con patología ginecológica y aumento de transaminasas en 7 pacientes, no superiores a 3 veces el valor normal, que han ido fluctuando o disminuyendo durante el tratamiento.

No se han observado infecciones graves, tumores o descompensación de insuficiencia cardíaca.

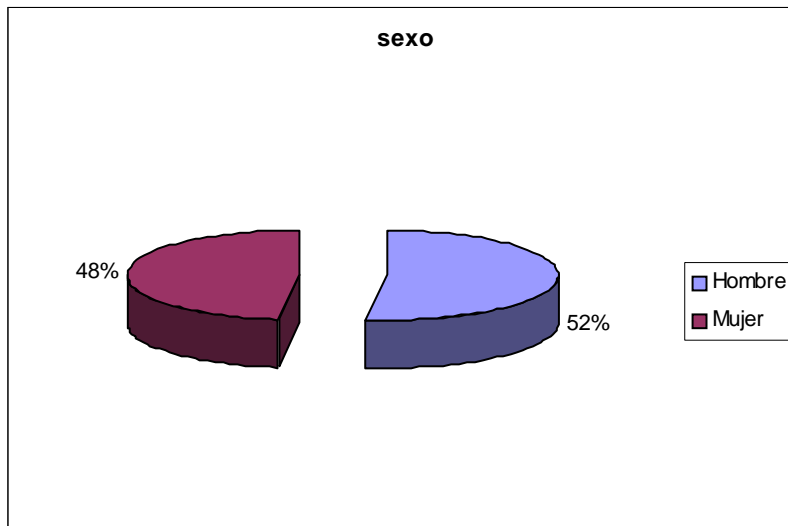
# **EFALIZUMAB**

## Pacientes

### 1. Características demográficas de los pacientes estudiados en el tratamiento con efalizumab

#### 1.1 Sexo

De los 25 pacientes incluidos en el estudio, el 52 % (N=13) son hombres y el 48 % (N=12) mujeres.



#### 1.2 Edad

La mediana de edad de los pacientes ha sido de 57 años.

	Edad del paciente (años)
N válido	25
Media	51,92
Desviación típica	17,404
Mediana	57
Mínimo	25
Máximo	79

#### 1.3 Tiempo de evolución de la Psoriasis

La mediana del tiempo de evolución de Psoriasis ha sido de 19 años.

	Tiempo de evolución de la psoriasis (años)
N válido	25
Media	19,38
Desviación típica	13,161
Mediana	19
Mínimo	2
Máximo	60

## **1.4 Presencia de virus**

El 12% de los pacientes en estudio (N=3) presentan Hepatitis del virus B.

## **1.5 Mantoux**

La prueba de Mantoux ha resultado positiva en 44% de los pacientes (N= 11).

## **1.6. Enfermedades concomitantes**

- Hipertensión arterial: 9 pacientes.
- Hipercolesterolemia: 10 pacientes.
- Hipotiroidismo: 1 paciente.
- Enfermedad de Graves: 1 paciente.
- Diabetes Mellitus: 4 pacientes.
- Hiperuricemia: 1 paciente.
- Gota: 1 paciente.
- Hipertransaminemia: 1 paciente.
- Hepatopatía alcohólica: 1 paciente.
- Esteatosis hepática: 2 pacientes.
- Cardiopatía isquémica: 1 paciente.
- Valvulopatía mitral: 1 paciente.
- Insuficiencia aórtica: 1 paciente.
- Insuficiencia cardiaca: 1 paciente.
- Enfermedad obstructiva crónica: 1 paciente.
- Insuficiencia renal: 1 paciente.
- Obesidad mórbida: 1 paciente.
- Lupus cutáneo: 1 paciente.
- Antecedentes de tuberculosis pulmonar previa: 2 pacientes.
- Antecedentes de carcinoma epidermoide: 2 pacientes.
- Antecedentes de epiteloma basocelular: 2 pacientes.

### **1.7. Tratamientos sistémicos previos**

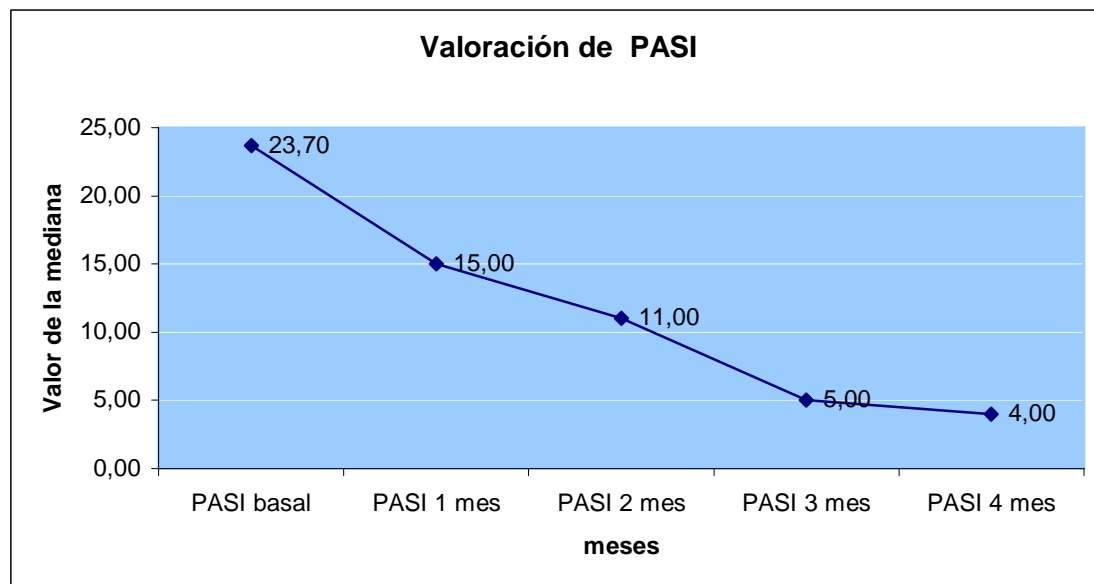
- Retinoides: 6 pacientes.
- Fototerapia: 11 pacientes.
- Ciclosporina: 11 pacientes.
- Metotrexate: 7 pacientes.
- Etanercept: 3 pacientes.
- Infliximab: 2 pacientes.
- Micofenolato: 1 paciente.

## Resultados

### 2. Efectividad en pacientes en tratamiento con efalizumab en el periodo de inducción

#### 2.1. PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

		PASI basal	PASI 1 mes	PASI 2 mes	PASI 3 mes	PASI 4 mes
N	Válidos	25	25	17	21	15
	Perdidos	0	0	8	4	10
Media		22,54	15,48	11,47	6,60	6,27
Mediana		23,70	15,00	11,00	5,00	4,00
Desviación típica		7,48	9,09	6,78	6,06	8,08
Mínimo		9,5	2,0	2,0	,6	,0
Máximo		34,8	36,0	24,0	24,0	33,0



#### *PASI 50*

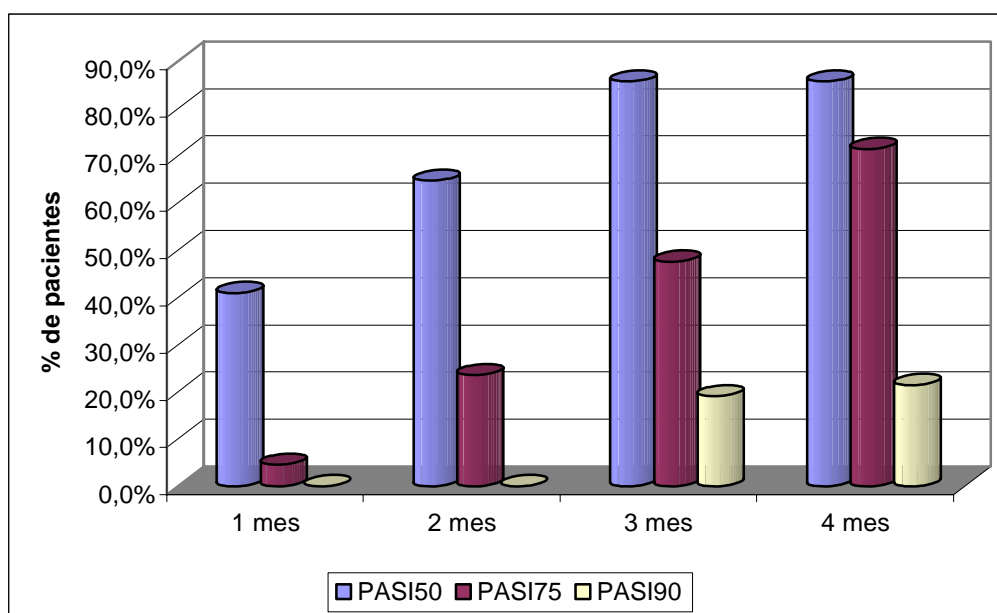
		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No	N	15	6	3	2
	%	60	35,3	14,3	13,4
Sí	N	10	11	18	13
	%	40	64,7	85,7	86,6
Total	N	25	17	21	15

#### *PASI 75*

		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No	N	23	13	11	10
	%	92	76,5	52,4	27,7
Sí	N	2	4	10	11
	%	8	23,5	47,6	73,3
Total	N	25	17	21	15

## PASI 90

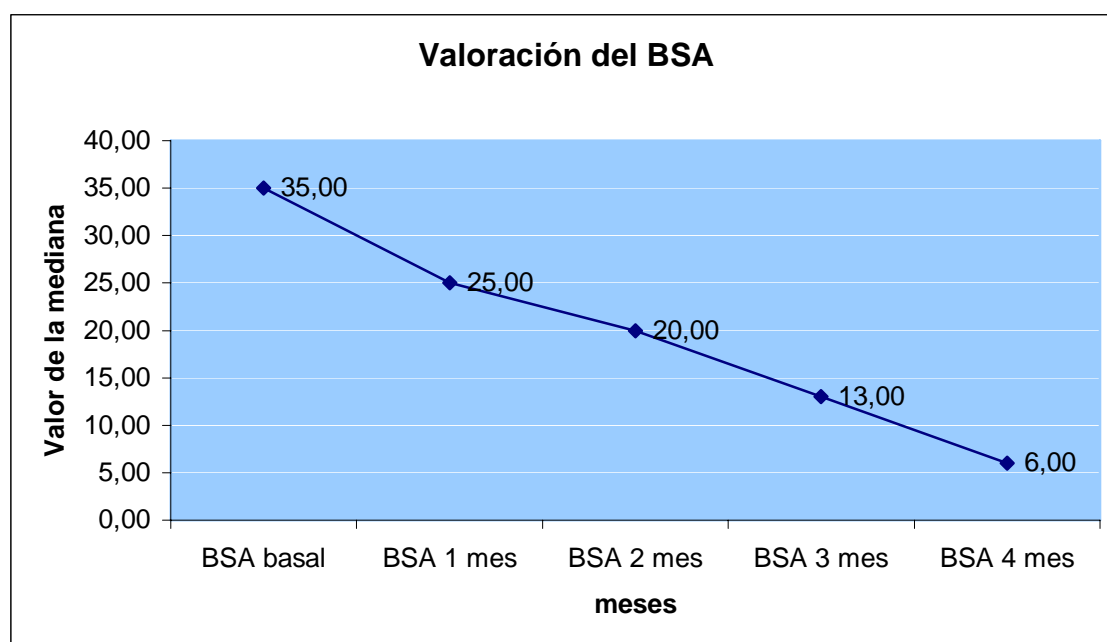
		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No	N	25	17	17	11
	%	100	100	81	73,4
Sí	N	0	0	4	4
	%	0	0	19	26,6
Total	N	25	17	21	15



## 2.2 BSA (Body Surface Area)

		BSA basal	BSA mes 1	BSA mes 2	BSA mes 3	BSA mes 4
N	Válidos	25	25	17	21	15
	Perdidos	0	0	8	4	10
Media		30,70	26,43	19,94	14,19	10,07
Mediana		35,00	25,00	20,00	13,00	6,00
Desv. típ.		12,28	15,70	12,22	12,51	12,62
Mínimo		12	5	1	1	0
Máximo		55	55	45	47	50





## 2.3. PGAs (Static Physician's Global Assessment)

		Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Sin lesiones	N	0	0	0	0	1
	%	0	0	0	0	6,7
Minimo	N	0	1	1	6	5
	%	0	4	5,9	28,6	33,3
Leve	N	0	3	6	9	4
	%	0	12	35,3	42,9	26,7
Moderado	N	6	9	7	5	4
	%	24	36	41,2	23,8	26,7
Severo	N	12	8	3	1	1
	%	48	32	17,6	4,8	6,7
Muy severo	N	7	4	0	0	0
	%	28	16	0	0	0
Total	N	25	25	17	21	15

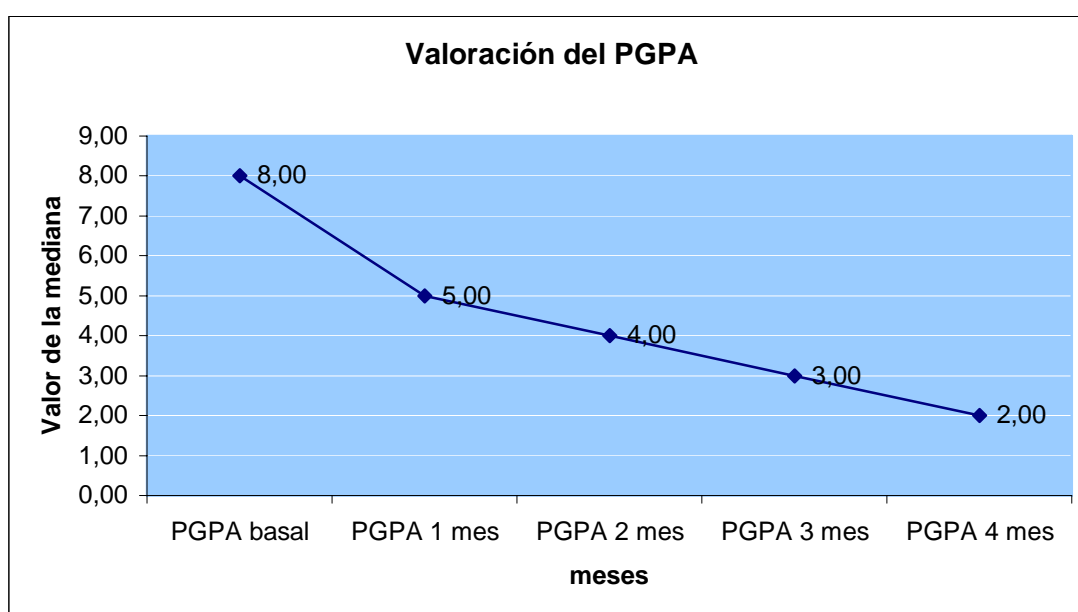
## 2.4 PGAch (Physician's Global Assessment of Change)

		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
En remisión	N	0	0	0	1
	%	0	0	0	6,7
Mejoría casi completa	N	1	1	9	6
	%	4	5,9	42,9	40
Mejoría buena	N	5	8	8	5
	%	20	47,1	38,1	33,3
Mejoría franca	N	4	5	2	1
	%	16	29,4	9,5	6,7
Mejoría ligera	N	13	3	2	1
	%	52	17,6	9,5	6,7
Sin cambios	N	1	0	0	0
	%	4	0	0	0
Empeoramiento	N	1	0	0	1
	%	4	0	0	6,7
Total	N	25	17	21	15

### 3. Valoración del paciente

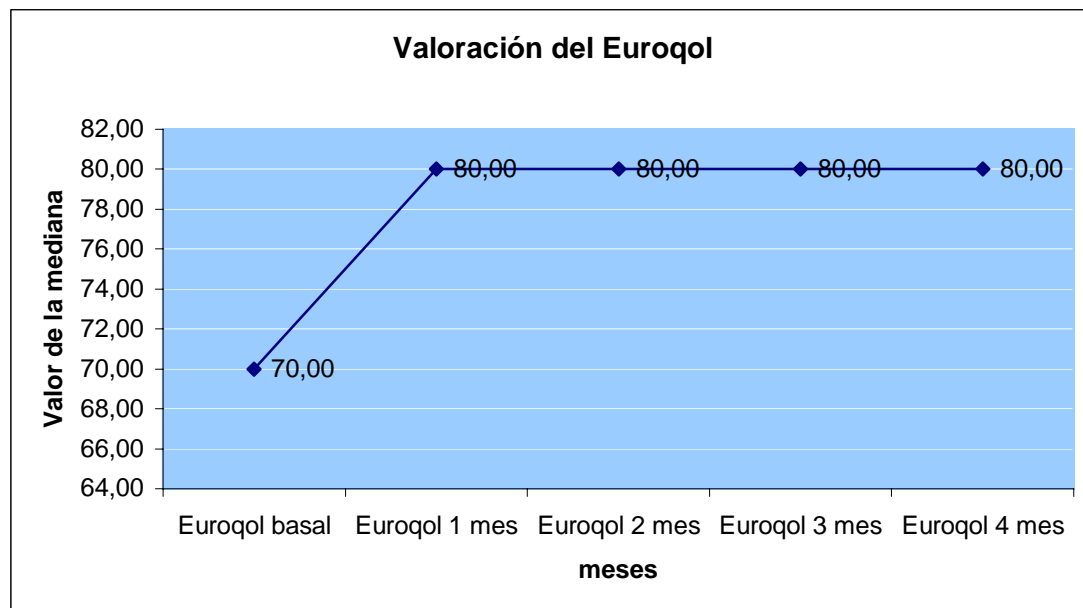
#### 3.1 PGPA (Patient's Global Psoriasis Assessment)

		PGPA basal	PGPA 1 mes	PGPA 2 mes	PGPA 3 mes	PGPA 4 mes
N	Válidos	25	24	17	20	15
	Perdidos	0	1	8	5	10
Media		7,44	5,75	4,35	4,10	3,07
Mediana		8,00	5,00	4,00	3,00	2,00
Desv. típ.		1,33	1,78	1,41	2,38	2,34
Mínimo		4	2	1	1	0
Máximo		9	9	7	9	8



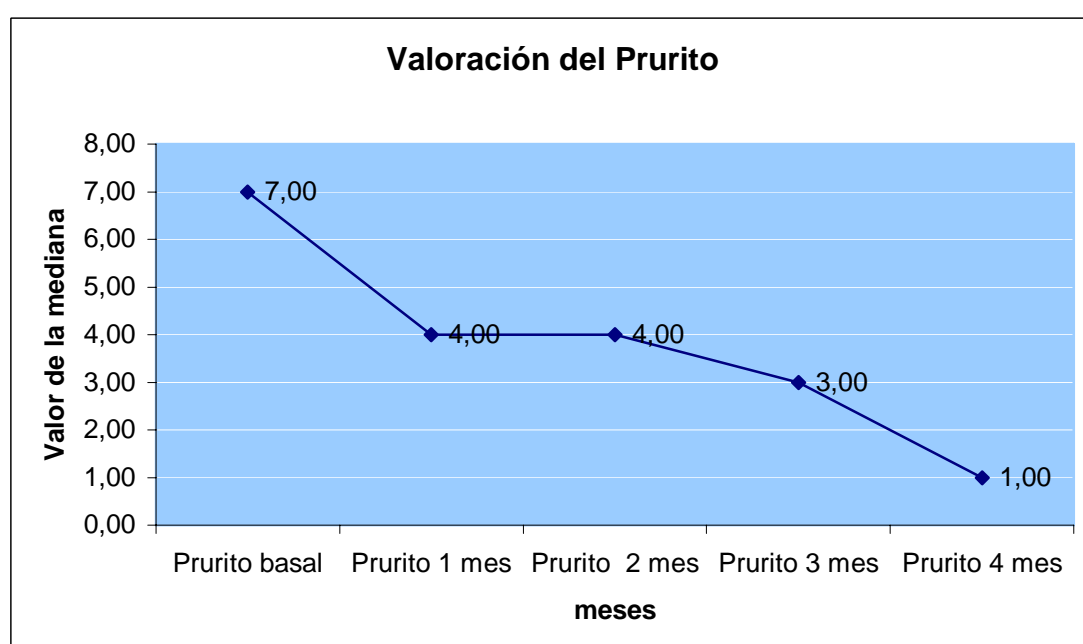
#### 3.2 Termómetro Euroqol de autovaloración de estado de salud general

		Euroqol basal	Euroqol 1 mes	Euroqol 2 mes	Euroqol 3 mes	Euroqol 4 mes
N	Válidos	25	25	17	21	15
	Perdidos	0	0	8	4	10
Media		69,60	73,40	77,65	78,57	77,67
Mediana		70,00	80,00	80,00	80,00	80,00
Desv. típ.		16,889	12,477	11,874	9,765	10,499
Mínimo		30	50	50	60	60
Máximo		95	90	90	90	90



### 3.3 Escala de prurito

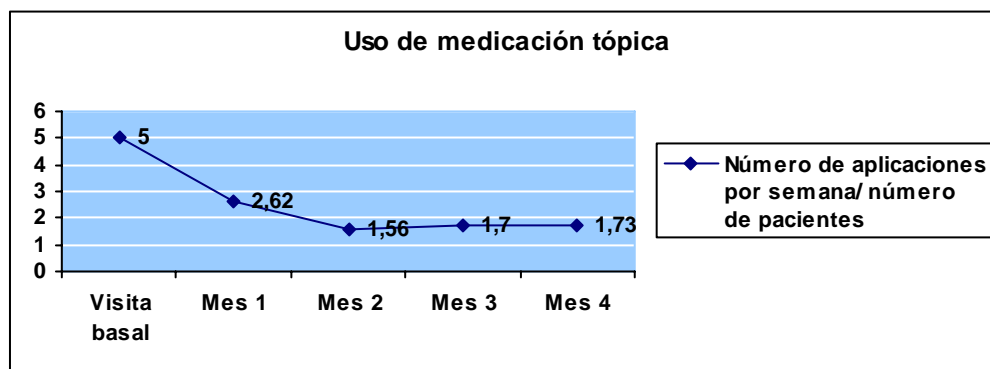
		Prurito basal	Prurito 1 mes	Prurito 2 mes	Prurito 3 mes	Prurito 4 mes
N	Válidos	25	25	17	21	15
	Perdidos	0	0	8	4	10
Media		6,96	4,36	3,47	3,00	1,67
Mediana		7,00	4,00	4,00	3,00	1,00
Desv. típ.		2,68	2,80	2,45	3,11	2,26
Mínimo		1	0	0	0	0
Máximo		10	10	8	10	7



#### 4. Medicación tópica concomitante

		Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No uso	N	3	9	8	10	8
	%	12	37,5	50	50	53,3
1-2 días/semana	N	4	7	5	6	4
	%	16	29,2	31,3	30	26,7
3-4 días/semana	N	3	2	2	2	1
	%	12	8,3	12,5	10	6,7
5-6 días/semana	N	0	1	0	0	0
	%	0	4,2	0	0	0
Diariamente	N	15	5	1	2	2
	%	60	20,8	6,3	10	13,3
Total	N	25	24	16	20	15

	Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Número de aplicaciones por semana/ número de pacientes	5	2,62	1,56	1,7	1,73



#### 5. Test de adherencia al tratamiento

Tres pacientes olvidaron 4 inyecciones durante el periodo de estudio.

## 6. Correlación entre PASI y PGPA

		PGPA basal
PASI basal	Correlación de Pearson	,233
	Sig. (bilateral)	,262
	N	25

		PGPA 1 mes
PASI 1 mes	Correlación de Pearson	,505
	Sig. (bilateral)	,012
	N	24

		PGPA 2 mes
PASI 2 mes	Correlación de Pearson	,471
	Sig. (bilateral)	,056
	N	17

		PGPA 3 mes
PASI 3 mes	Correlación de Pearson	,724
	Sig. (bilateral)	,000
	N	20

		PGPA 4 mes
PASI 4 mes	Correlación de Pearson	,761
	Sig. (bilateral)	,001
	N	15

## 7. Evolución y seguimiento

-Se realiza seguimiento desde la inclusión del primer paciente en Junio del 2005 hasta Junio del 2007.

-Pacientes con tratamiento de inducción los primeros cuatro meses. (N=25)

-Pacientes con tratamiento continuado. (N=11)

-Pacientes con tratamiento intermitente, el tratamiento se suspende tras conseguir la mejoría deseada por el paciente y se incorpora tras aparición de nuevo brotes. (N=3)

	Número de pacientes
Tratamiento de inducción	25
Terapia continua	11
Terapia intermitente 2 ciclos	1
Terapia intermitente 3 ciclos	1
Terapia intermitente 6 Ciclos	1

-Tiempo mínimo de tratamiento: 1 mes.

-Tiempo máximo de tratamiento: 21 meses.

-Tiempo medio de tratamiento: 8 meses.

- Se realiza suspensión del tratamiento:

- Ineficacia: 3 pacientes en el primer mes.

4 pacientes en el cuarto mes.

-Embarazo: 1 paciente.

-Efectos secundarios: posible síndrome linfoproliferativo en 1 paciente a los 10 meses de tratamiento, una reacción inflamatoria generalizada en 1 paciente en el primer mes.

- A petición del paciente con buena respuesta: 5 pacientes (3 meses, 5 meses, 6 meses, 7meses, 12meses)

- Continúan en tratamiento: 10 pacientes.

## 8. Perfil de seguridad

Eventos registrados:

- Cefalea tras inyección: 12 pacientes.
- Astenia tras inyección: 7 pacientes.
- Fiebre tras inyección: 6 pacientes.
- Artralgias tras inyección: 3 pacientes.
- Náuseas tras inyección: 2 pacientes.
- Mareo tras inyección: 1 paciente.
- Reacción local a la inyección: 1 paciente.
- Infección de vías respiratorias altas: 11 pacientes.
- Sinusitis: 2 pacientes.
- Infección urinaria: 2 pacientes.
- Verrugas: 2 pacientes.
- Gastroenteritis: 1 paciente.
- Infección vaginal: 1 paciente.
- Herpes zoster: 1 paciente.
- Herpes simple labial: 1 paciente.
- Herpes simple genital: 1 paciente.
- Conjuntivitis: 1 paciente.
- Gripe: 1 paciente.
- Candidiasis oral: 1 paciente.
- Carcinoma basocelular: 1 paciente.
- Balanitis de Zoom: 1 paciente.

- Xerostomía: 1 paciente.
- Aftas orales: 1 paciente.
- Edema en piernas: 1 paciente.
- Síndrome linfoproliferativo: 1 paciente.
- Aumento de transaminasas: 6 pacientes.
- Efectos secundarios cutáneos:
  - Erupción papulosa transitoria: 2 pacientes.
  - Brote de guttata: 3 pacientes.
  - Psoriasis en pliegues: 3 pacientes.
  - Psoriasis palmopalmar: 1 paciente.
  - Reacción inflamatoria generalizada: 1 paciente.



## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### Análisis de efectividad

En condiciones de práctica clínica habitual, efalizumab ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la psoriasis en el 68 % los pacientes evaluados en el periodo de inducción. El valor medio del PASI ha disminuido significativamente ( $p < 0,05$ ) respecto al basal desde el primer mes y durante los 4 meses del periodo de inducción. Durante el periodo de inducción 4 pacientes suspenden el tratamiento después de un mes de tratamiento y 4 pacientes después de 3 meses de tratamiento al no observar la mejoría esperada por el tratamiento. Al tercer mes 85,7 %, 47,6 %, 44% de los pacientes evaluados (N= 21) alcanzaron en PASI 50, 75 y 90 respectivamente. A partir del tercer mes, de los 25 pacientes que comenzaron el tratamiento, 8 (32%) lo han suspendido por no alcanzar el PASI 75, 5 pacientes suspenden el tratamiento al alcanzar la mejoría esperada, una paciente se suspende por embarazo y 11 pacientes continúan con el tratamiento. ( 264)

A los 6 meses se han evaluado a 11 pacientes en terapia continua; a los 9 meses valoramos a 8 pacientes, ya que 2 pacientes suspenden el tratamiento por buen control de la enfermedad y un paciente hasta el periodo estudiado solo ha completado 6 meses de tratamiento. Hemos realizado el seguimiento de 5 pacientes tras un año de tratamiento y 4 pacientes han alcanzado 15 meses de tratamiento con efalizumab.

En nuestro estudio hemos observado que los pacientes respondedores mantienen esta respuesta durante el periodo estudiado en terapia continua. La mejoría del PASI se mantiene, mostrando una mediana de PASI entre 1,7 y 2,35 frente a 22,70 que

mostraba en la medición basal. A los 6 meses, el 40% de los pacientes evaluados presentan un PASI 90. No hemos observado pérdida de eficacia en los pacientes estudiados. Los 4 pacientes evaluados tras 15 meses de tratamiento mantienen el PASI 75.

Se ha evaluado 3 pacientes en terapia intermitente en 2 ciclos de tratamiento. No se han observado diferencias significativas en los porcentajes de mejoría, siendo en el primer ciclo la mediana de porcentaje de mejoría del PASI del 80,17 % al tercer mes de tratamiento y en el 2 ciclo de 93,59 %. Los valores iniciales de PASI cuando comenzaron el segundo ciclo de tratamiento eran menores: 23,7 el valor de la mediana en el primer ciclo frente al 15,60 en el segundo ciclo.

El valor medio del BSA ha disminuido significativamente respecto al basal desde el primer mes y durante todo el periodo de inducción. En los pacientes que continúan el tratamiento se observa un mantenimiento de la mejoría, presentando la mediana unos valores entre 4,5 y 1 desde el sexto mes hasta mes 15, frente un valor de BSA de 35 el la visita basal.

Respecto al PGPA, la severidad de las lesiones disminuye desde el primer mes y durante los meses estudiados en el periodo de inducción. Tras 3 meses de tratamiento el 71,5 % de los pacientes presentan una psoriasis leve o mínima frente a 76% de los pacientes en la visita basal que presentaban una psoriasis severa o muy severa. Este porcentaje se mantiene en el periodo evaluado en terapia continua.

Los resultados del PGA ch son paralelos al PGPA. Tras 3 meses de tratamiento el 90,5% de los pacientes presenta al menos una mejoría franca.

Tras la evaluación de los parámetros estudiados se observa una evolución paralela de los mismos durante el periodo estudiado tanto en terapia continua como intermitente.

### **Valoración del tratamiento por el paciente**

La valoración del tratamiento por el paciente a través del PGPA muestra una mejora de la psoriasis durante el tratamiento con efalizumab. Se observa una disminución estadísticamente significativa desde el primer mes de tratamiento hasta el cuarto mes. Esta disminución se mantiene en el periodo de terapia continua con valores de la mediana de 2 y 1 frente a 8 en la visita basal.

El valor medio del prurito ha sufrido un descenso estadísticamente significativo desde el primer mes y mantiene este descenso durante el periodo de terapia continua, con valores de la mediana entre 1,5 y 0 respecto al valor basal de 7. Esta mejora del prurito ha contribuido a la mejora en la calidad de vida del paciente.

Por otra parte, se ha observado una mejoría en el estado de salud general de los pacientes durante el tratamiento con efalizumab a través del termómetro de Euroqol. Este parámetro mostró valores significativamente superiores respecto a los basales en el tercer mes de tratamiento, desde entonces se mantiene el valor de la mediana entre 80 y 90 durante los 15 meses evaluados.

Los valores observados en el PGPA, prurito y termómetro de Euroqol son similares en los 2 ciclos de tratamiento con efalizumab en los 3 pacientes estudiados.

## **Uso de medicación tópica concomitante**

La frecuencia de aplicación tópica descendió desde el primer mes. Después de 3 meses de tratamiento el 50% de los pacientes utiliza terapia tópica frente al 88% en la visita basal. También se observa que el 60 % de los pacientes en la visita basal utilizan tópicos diariamente frente solo un 10 % tras 3 meses de tratamiento. Esta disminución de la aplicación de terapia tópica supone una mayor comodidad para los pacientes al reducir la dedicación de tiempo para el blanqueamiento de sus lesiones.

En el periodo de mantenimiento se observan fluctuaciones en la frecuencia de aplicación. Esto se debe a que los brotes de guttata u otros efectos secundarios cutáneos observados con efalizumab han sido controlados con medicación tópica, sin necesidad de combinar otro tratamiento sistémico y sin suspender el tratamiento, ya que en pocas semanas se controló el cuadro cutáneo excepto en un paciente con reacción inflamatoria generalizada.

## **Cumplimiento del tratamiento**

La adherencia al tratamiento fue excelente. Tres pacientes olvidaron 4 inyecciones durante el periodo de estudio. Esto muestra la comodidad y facilidad de cumplimiento del tratamiento. De esta manera, la adherencia al tratamiento contribuye a la eficacia del mismo.

## **Correlación entre la percepción del médico y el paciente**

Se observó una buena correlación entre PGPA y el PASI siendo significativa en el primer mes ( $p < 0,05$ ), tercero y cuarto mes ( $p < 0,01$ ).

## **Perfil de seguridad**

Efalizumab ha mostrado un buen perfil de seguridad y tolerancia. Aunque en 2 pacientes se ha suspendido el tratamiento por efectos secundarios. Uno de ellos por un posible síndrome linfoproliferativo B monoclonal a los 10 meses de tratamiento, sin significación clínica tras un año de seguimiento en el servicio hematología y otro paciente por reacción inflamatoria generalizada al mes de tratamiento.

La mayoría de los efectos secundarios observados están relacionados con las primeras inyecciones al igual que ensayos clínicos. Estos incluyen: cefalea, astenia, fiebre, artralgias, náuseas y mareo.

Por otra parte, se han registrado 25 infecciones tanto bacterianas, virales como candidiasis, de carácter leve, con buena evolución clínica y sin requerir hospitalización.

La más frecuente fue la infección de vías respiratorias altas.

Destacamos los efectos secundarios cutáneos ya descritos en la literatura como: la reacción inflamatoria generalizada, que obligó a suspender tratamiento en un paciente y la erupción papulosa transitoria en 2 pacientes, con buena resolución con tratamiento tópico. También hemos observado cambios de morfología de las lesiones de psoriasis como brotes de guttata en zonas donde previamente el paciente no había presentado psoriasis. Hemos registrado 3 psoriasis invertidas, como una presentación clínica de

psoriasis, no referida previa al tratamiento de efalizumab en estos pacientes. Estas lesiones se observan en pliegues durante el tratamiento a pesar de no presentar lesiones en otras localizaciones. Por último también hemos observado una psoriasis palmo-plantar, tampoco referida por el paciente antes del tratamiento con efalizumab. Todas estas formas clínicas de presentación de psoriasis, excepto la reacción inflamatoria generalizada, han sido bien controladas con la terapia tópica.

Una mujer recibiendo en tratamiento con efalizumab se quedó embarazada. El tratamiento se suspendió cuando se confirmó el embarazo. Ha presentado un embarazo sin complicaciones y un bebé sano.

Se han registrado 10 pacientes (40%) con leucocitosis en un rango de 9000 a 15 000 leucocitos. Todas ellas se observaron desde el primer mes y se han mantenido durante el tratamiento, excepto en un paciente que presentó una leucocitosis desde el cuarto mes, con un patrón linfoide heterogéneo, que obligó a suspender la medicación ante la sospecha de un síndrome linfoproliferativo. El paciente presenta una población linfoide B monoclonal sin significación clínica desde hace un año de seguimiento, aunque se realiza control por hematología cada 4 meses. Ocho de los pacientes que presentaron esta leucocitosis fueron buenos respondedores y en 2 se suspendió por ineficacia. También se ha observado aumento de transaminasas en 6 pacientes, con valores fluctuantes durante el tratamiento que no han superado 3 veces el valor basal. Cuatro de los pacientes presentaban valores elevados previos al tratamiento por hepatopatía. No se ha observado trombopenia en los pacientes estudiados.

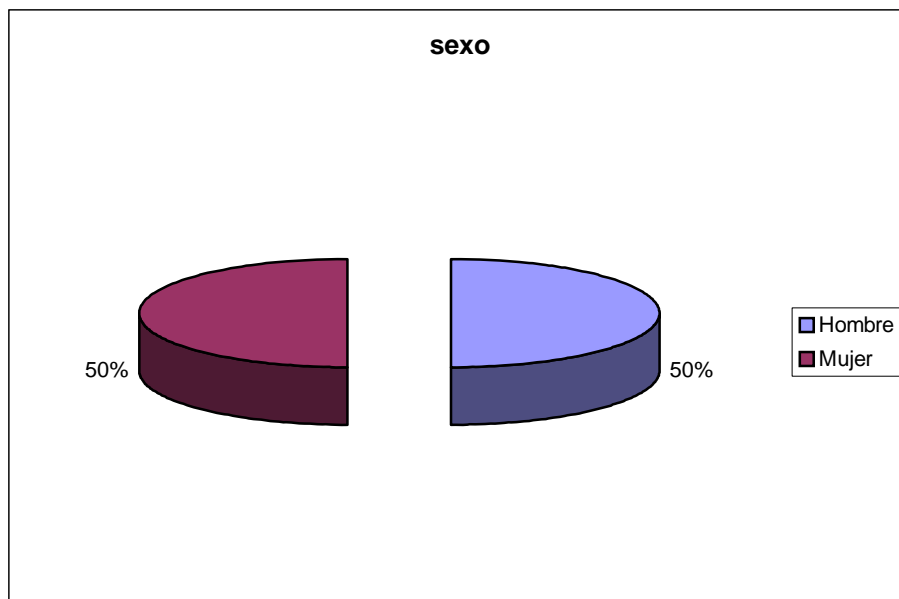
# **ADALIMUMAB**

## Pacientes

### 1. Características demográficas de los pacientes estudiados en el tratamiento con adalimumab

#### 1.1. Sexo

De los 8 pacientes incluidos en el estudio, el 50% (N=4) son hombres y el 50% (N=4) mujeres.



#### 1.2 Edad

La mediana de edad de los pacientes ha sido de 46 años.

	Edad del paciente (años)
N válido	8
Media	47
Desviación típica	16
Mediana	46
Mínimo	27
Máximo	76

#### 1.3 Tiempo de evolución de la psoriasis

La mediana del tiempo de evolución de psoriasis ha sido de 14 años.

	Tiempo de evolución de la psoriasis (años)
N válido	8
Media	16
Desviación típica	13
Mediana	14
Mínimo	5
Máximo	42



## 1.4 Artritis psoriásica

En el 50% de los pacientes (N=4), hay presencia de artritis psoriásica.

En los 4 pacientes con presencia de artritis psoriásica, la mediana del tiempo de evolución de la artritis psoriásica ha sido de 7 años.

	Intensidad de síntomas de la artritis	Tiempo de evolución de la Artritis Psoriásica (años)
N válido	4	4
Media	4,2	7
Desviación típica	3,7	6
Mediana	3	7
Mínimo	,00	1,00
Máximo	9,00	15,00

## 1.5 Presencia de virus

Las serologías para hepatitis B o C han sido negativas en todos los pacientes estudiados.

## 1.6 Mantoux

La prueba de Mantoux ha resultado positiva en 2 pacientes.

## 1.7 Enfermedades concomitantes

-Hipertensión arterial: 3 pacientes.

-Hipercolesterolemia: 3 pacientes.

-Depresión: 1 paciente.

-Insomnio: 1 paciente.

- Hernia de hiato: 1 paciente.

-Gota: 1 paciente.

## 1.8 Tratamientos sistémicos previos

- Retinoides: 3 pacientes.

- Fototerapia: 3 pacientes.

- Ciclosporina: 4 pacientes.

- Metotrexate: 5 pacientes.

- Etanercept: 2 pacientes.

- Efalizumab: 1 paciente.

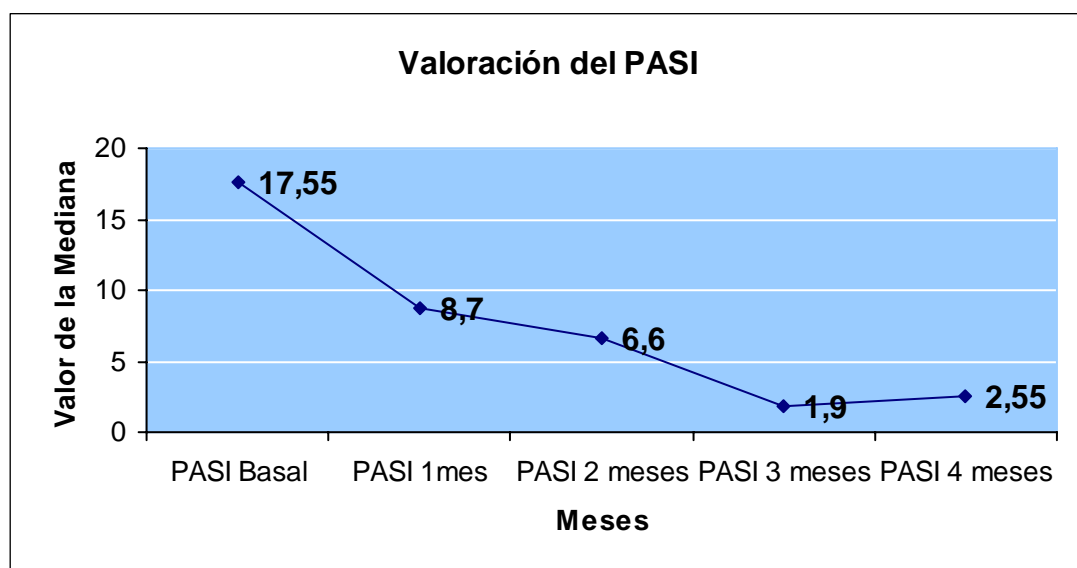
- Micofenolato: 3 pacientes.

## Resultados

### 2. Efectividad en pacientes en tratamiento con adalimumab en el periodo de inducción

#### 2. 1. PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

	PASI Basal	PASI 1mes	PASI 2 meses	PASI 3 meses	PASI 4 meses
N válido	8	8	7	7	6
N perdidos	0	0	1	1	2
media	20,5	10,4	8,4	3,5	3,0
DT	8,1	7,4	7,1	3,9	2,5
mediana	17,55	8,7	6,6	1,9	2,55
mínimo	12,3	1,4	0	0	0
máximo	38,3	22,2	22	10,6	7



#### *PASI 50*

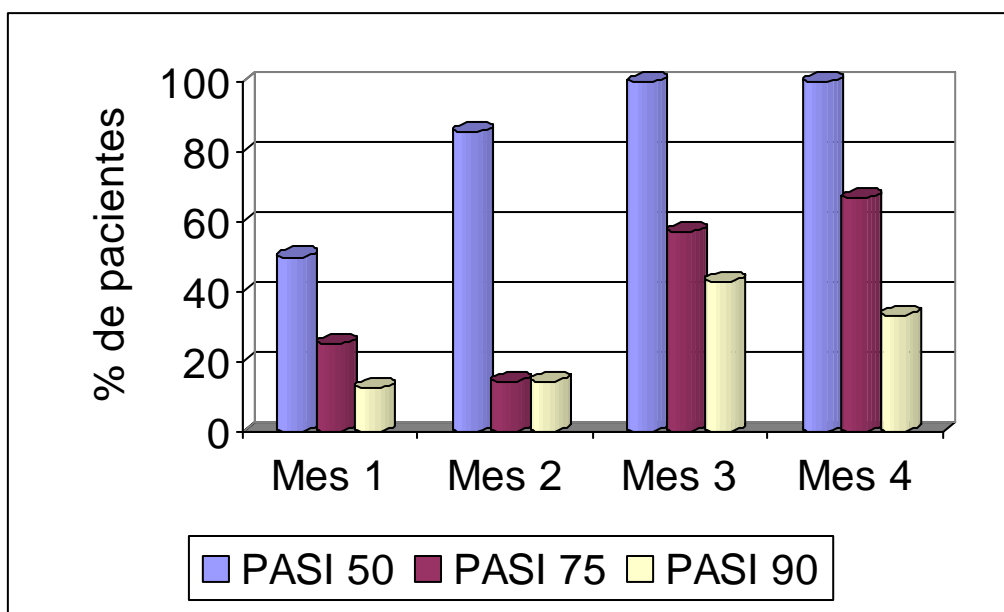
		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No	N	4	1	0	0
	%	50	14,3	0	0
Sí	N	4	6	7	6
	%	50	85,7	100	100
Total	N	8	7	7	6

#### *PASI 75*

		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No	N	6	6	3	2
	%	75	85,7	42,9	33,3
Sí	N	2	1	4	4
	%	25	14,3	57,1	66,7
Total	N	8	7	7	6

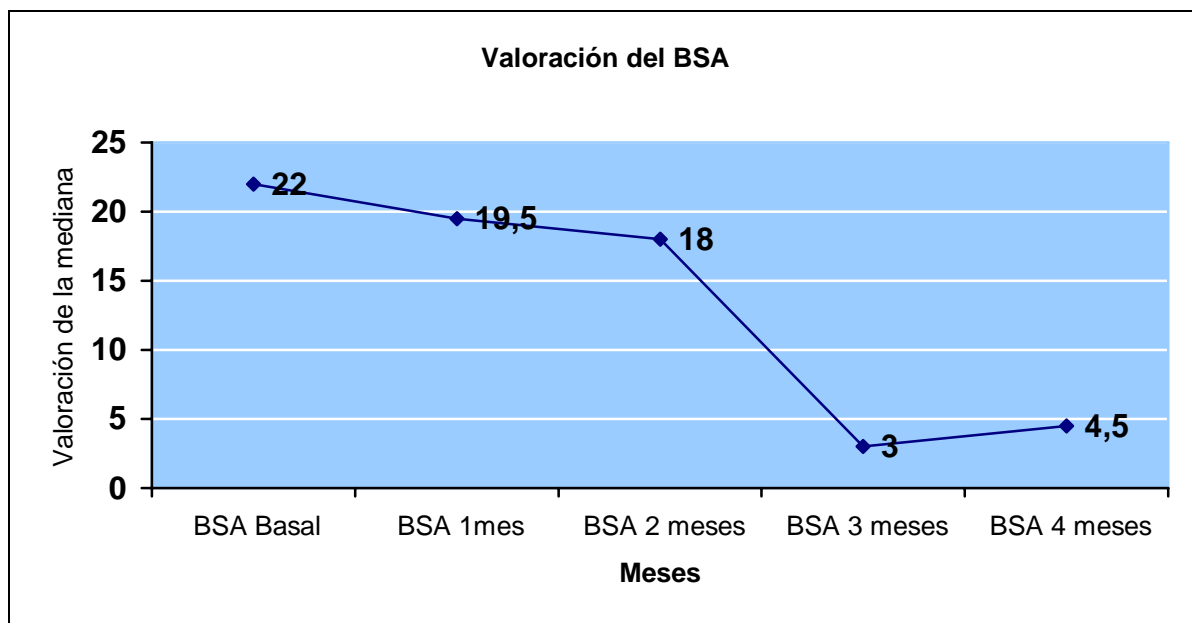
### PASI 90

		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No	N	7	6	4	4
	%	87,5	85,7	57,1	66,7
Sí	N	1	1	3	2
	%	12,5	14,3	42,9	33,3
Total	N	8	7	7	6



## 2.2. BSA (Body Surface Area)

	BSA Basal	BSA 1mes	BSA 2 meses	BSA 3 meses	BSA 4 meses
N válido	8	8	7	7	6
N perdidos	0	0	1	1	2
media	28,38	20,75	18,14	9,00	8,17
DT	15,03	14,07	10,32	10,07	8,18
mediana	22	19,5	18	3	4,5
mínimo	15	5	0	0	0
máximo	60	50	35	24	19



## 2.3 PGA s (Static Physician´s Global Assessment)

		Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Sin lesiones	N	0	0	1	2	1
	%	0	0	14,3	28,6	16,7
Mínimo	N	0	1	1	2	2
	%	0	12,5	14,3	28,6	33,3
Leve	N	0	2	2	42,9	3
	%	0	25	28,6	0	50
Moderado	N	2	4	2	0	0
	%	25	50	28,6	0	0
Severo	N	6	0	0	0	0
	%	75	0	0	0	0
Muy Severo	N	0	1	1	0	0
	%	0	12,5	14,3	0	0
Total	N	8	8	7	7	6

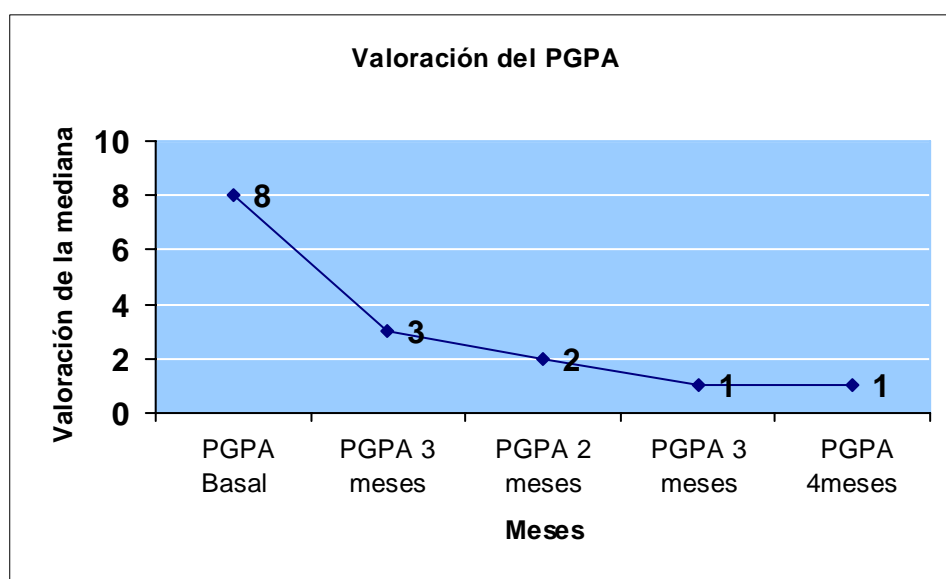
## 2.4 PGAch (Physician´s Global Assessment of Change)

		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
En remisión	N	0	1	2	1
	%	0	14,3	28,6	16,7
Mejoría excelente	N	2	0	3	3
	%	25	0	42,8	49,9
Mejoría buena	N	3	4	2	2
	%	37,5	57,1	28,6	33,4
Mejoría franca	N	1	0	0	0
	%	12,5	0	0	0
Mejoría ligera	N	1	1	0	0
	%	12,5	14,3	0	0
Sin cambios	N	1	1	0	0
	%	12,5	14,3	0	0
Empeoramiento	N	0	0	0	0
	%	0	0	0	0
Total	N	8	7	7	6

### 3. Valoración del paciente

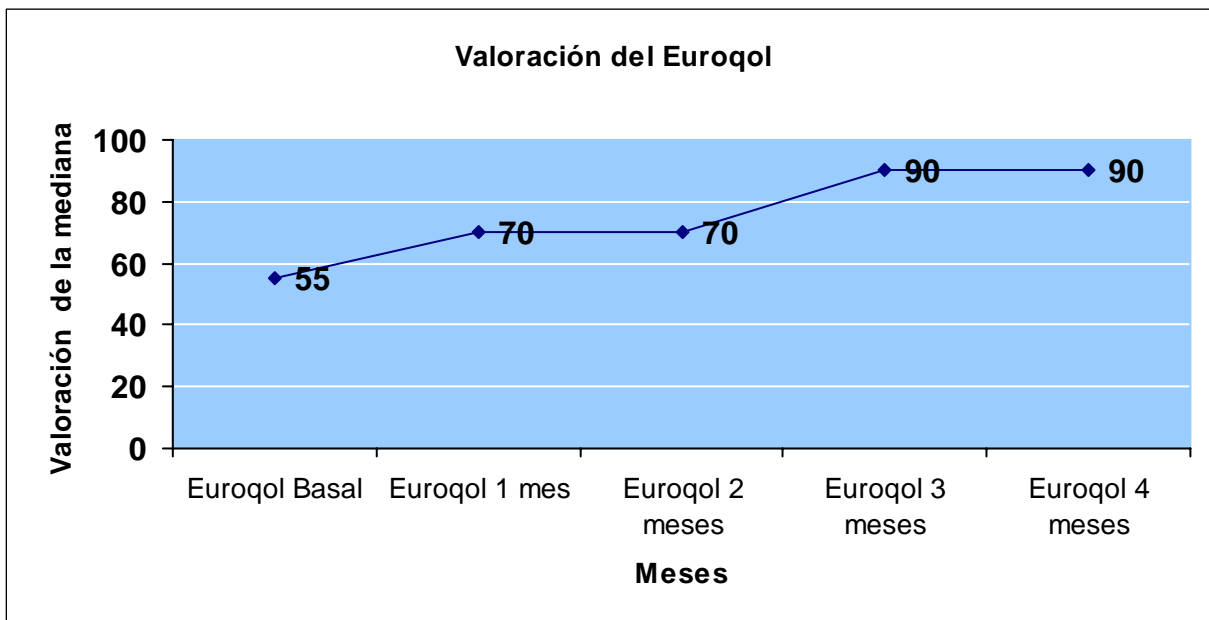
#### 3.1 PGPA (Patient's Global Psoriasis Assessment)

	PGPA Basal	PGPA 3 meses	PGPA 2 meses	PGPA 3 meses	PGPA 4meses
N válido	8	8	7	7	6
N perdidos	0	0	1	1	2
media	7,50	3,75	3,29	1,57	1,50
DT	0,76	3,37	3,55	1,72	1,64
mediana	8	3	2	1	1
mínimo	6	0	0	0	0
máximo	8	9	9	5	4



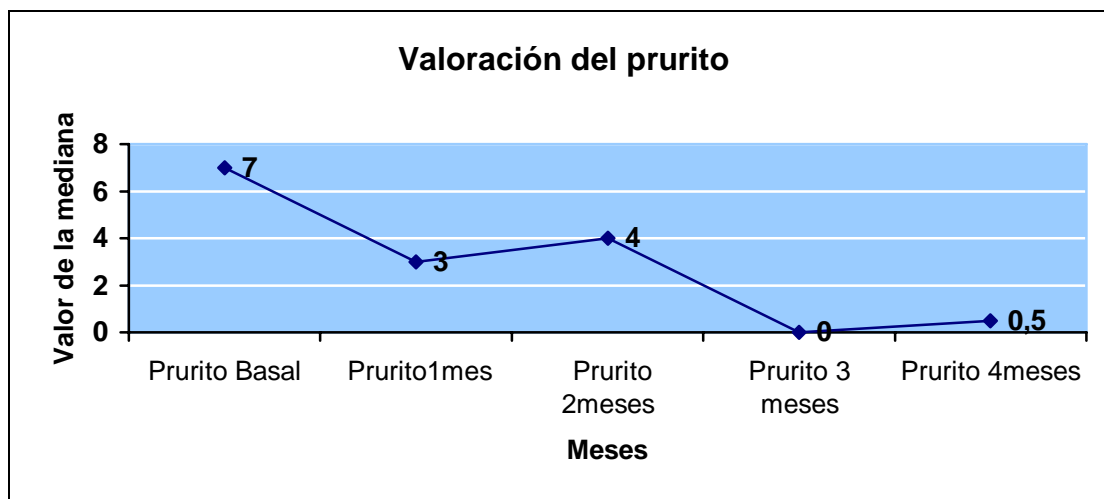
#### 3. 2 Termómetro Euroqol de autovaloración de estado de salud general

	Euroqol Basal	Euroqol 1 mes	Euroqol 2 meses	Euroqol 3 meses	Euroqol 4 meses
N válido	8	6	5	7	6
N perdidos	0	2	3	1	2
media	53,8	63,3	66,0	85,7	87,5
DT	24,6	28,0	32,9	9,3	10,8
mediana	55	70	70	90	90
mínimo	10	10	10	70	70
máximo	90	90	90	95	100



### 3.3 Escala de prurito

	Prurito Basal	Prurito 1mes	Prurito 2meses	Prurito 3 meses	Prurito 4meses
N válido	8	8	7	7	6
N perdidos	0	0	1	1	2
media	7,00	3,25	3,00	1,29	1,50
DT	1,69	3,11	3,32	2,36	2,07
mediana	7	3	4	0	0,5
mínimo	5	0	0	0	0
máximo	9	9	9	6	5



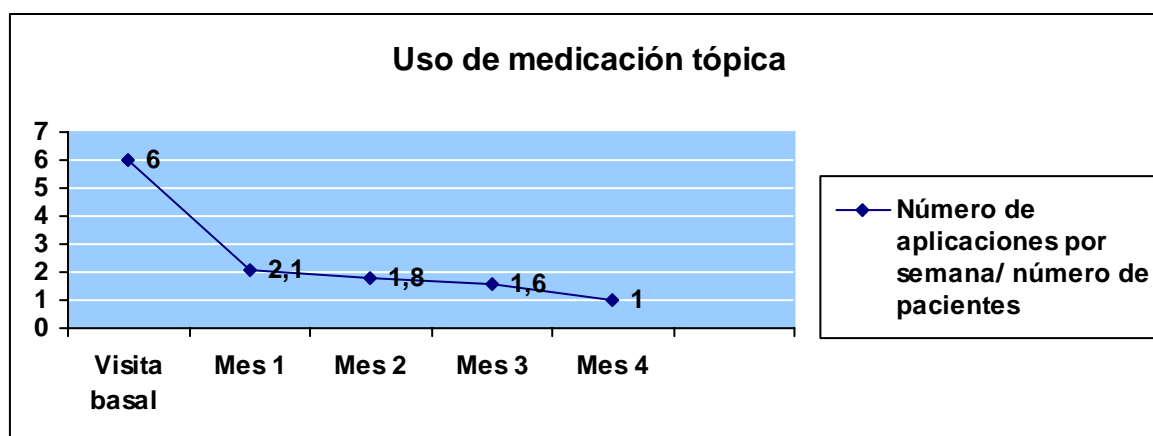
### 3.4. Valoración subjetiva del dolor articular.

	Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
N válido	5	5	4	3	2
Media	4,2	3,6	4,5	3,3	1,5
Desviación típica	3,7	4,2	4,2	3,2	0,8
Mediana	3	2	4,5	2	1,5
Mínimo	0	0	0	1	1
Máximo	9,00	9	9	7	2

#### 4. Medicación tópica concomitante

		Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
No uso	N	2	3	3	3	3
	%	33,3	50	60	60	75
1-2 días/semana	N	0	1	1	1	0
	%	0	16,6	20	20	0
3-4 días/semana	N	2	1	0	0	1
	%	33,3	16,6	0	0	25
5-6 días/semana	N	0	0	0	1	0
	%	0	0	0	20	0
Diariamente	N	2	1	1	0	0
	%	33,3	16,6	20	0	0
Total	N	6	6	5	5	4

		Visita basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Número de aplicaciones por semana/ número de pacientes		6	2,1	1,8	1,6	1



#### 5. Test de adherencia al tratamiento

Ningún paciente olvidó la administración de la medicación.

## 6. Correlación entre PASI y PGPA

		PGPA_Basal
PASI_Basal	Correlación de Pearson	-,412
	Sig. (bilateral)	,310
	N	8

		PGPA 1 mes
PASI 1 mes	Correlación de Pearson	,633
	Sig. (bilateral)	,092
	N	8

		PGPA 2 meses
PASI 2 meses	Correlación de Pearson	,846
	Sig. (bilateral)	,016
	N	7

		PGPA 3 meses
PASI 3 meses	Correlación de Pearson	,885
	Sig. (bilateral)	,008
	N	7

		PGPA 4 meses
PASI 4 meses	Correlación de Pearson	,841
	Sig. (bilateral)	,036
	N	6



## **7. Evolución y seguimiento**

-Se realiza seguimiento desde la inclusión del primer paciente en Octubre del 2005 hasta Junio del 2007.

-Pacientes con tratamiento de inducción los primeros cuatro meses. (N=8)

-Pacientes con tratamiento continuado. (N=6)

-Tiempo mínimo de tratamiento : 2 meses.

-Tiempo máximo de tratamiento: 15 meses.

-Tiempo medio de tratamiento: 9 meses

- Se realiza suspensión del tratamiento:

- Ineficacia: 1 paciente en el segundo mes.

- Pérdida del paciente : 1 paciente en el tercer mes.

- No conseguir un buen control de la enfermedad: 1 paciente a los 12 meses y 1 paciente 15 meses.

-Continúan en tratamiento: 4 pacientes.

## **8. Perfil de seguridad**

Eventos registrados:

- 2 reacciones locales en el lugar de inyección.
- Infección de vías respiratorias altas con buena evolución en 2 pacientes
- Gastroenteritis en un paciente

Alteraciones analíticas:

-Ligero aumento en ALT Y AST en paciente con hígado graso.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### Análisis de efectividad

En condiciones de práctica clínica habitual, adalimumab ha demostrado ser efectivo y rápido en el tratamiento de la psoriasis crónica en placas. El valor medio del PASI ha disminuido significativamente respecto al basal desde el primer mes ( $p < 0,05$ ) y durante los 4 primeros meses, alcanzando el PASI 50 el 50 % de los pacientes el primer mes. A los 4 meses el 100%, 66,7 %, 33,3% de los pacientes tratados (N=6 pacientes) alcanzaron en PASI 50, 75 y 90 respectivamente. (265)

Un paciente suspende el tratamiento por ineficacia a los 2 meses y otro paciente no continúa tras realizar 3 meses de tratamiento y alcanzar una mejoría de 72% respecto a su PASI basal.

Los resultados observados en el estudio son similares a los observados en los ensayos clínicos respecto a la rapidez de acción del fármaco y eficacia en periodo de inducción. Aunque los últimos ensayos clínicos muestran una mayor eficacia que nuestro estudio a las 16 semanas. (221) Estos datos pueden diferir de los de los ensayos clínicos porque los pacientes incluidos en este grupo de tratamiento presentan una psoriasis muy severa y algunos de ellos resistente a múltiples tratamientos, incluidos tratamientos con otros biológicos.

Se ha observado una disminución de efectividad del tratamiento con adalimumab en algunos pacientes estudiados en terapia de mantenimiento, frente a la eficacia mantenida descrita en los estudios. Desde el cuarto hasta el sexto mes se observa una disminución del PASI, siendo el valor medio en este mes de 2,6 y de la mediana 2,9 (N= 5 pacientes). A partir de esa fecha hay un aumento del valor medio del

PASI hasta los 15 meses evaluados. Esto se debe a 2 pacientes estudiados, que empeoran a pesar de responder al tratamiento de inducción. En uno de ellos se suspende el tratamiento al año y al otro se añade metotrexate a los 12 meses. En este último paciente, a pesar de terapia combinada, el tratamiento con adalimumab se suspende a los 15 meses por no conseguir un buen control de la enfermedad. A los 12 meses hay 3 pacientes que mantienen PASI 2,5-2,1. Estos datos se deben valorar como una tendencia debido a que la muestra es pequeña y se trata de una serie de casos clínicos.

El valor medio del BSA ha disminuido significativamente respecto al basal desde el segundo mes. Alcanzando al cuarto mes una mediana de 4,5. Se mantiene hasta el sexto mes y desde entonces se observa un aumento paralelo al PASI debido a la pérdida de efectividad observada en 2 pacientes.

Respecto al PGPAs, la severidad de las lesiones disminuye desde el primer mes y en el segundo mes un paciente no presenta lesiones. El PGPAs alcanza su máximo de mejoría en el tercer mes. En el cuarto mes, todos los pacientes evaluados, al menos presentan una psoriasis leve. Esta mejoría se mantiene hasta el noveno mes y desde entonces hay 2 pacientes que presentan una psoriasis moderada.

Los resultados del PGA ch son paralelos al PGPAs. Al cuarto mes todos los pacientes evaluados presentan una mejoría al menos buena. Esta mejoría se mantiene hasta el noveno mes donde todos los pacientes muestran una respuesta excelente y uno buena. Desde entonces se observa una mejoría ligera en 2 pacientes.

Todos los parámetros estudiados han mostrado una tendencia paralela durante los meses evaluados.

### **Valoración del tratamiento por el paciente**

La valoración del tratamiento por paciente a través del PGPA muestra una mejoría de la psoriasis durante el tratamiento con adalimumab. Se observa una disminución estadísticamente significativa desde el primer mes y se mantiene en el segundo y tercer mes. Sigue descendiendo su valor medio hasta el sexto mes que alcanza 1,6. Desde entonces se observa un ascenso progresivo debido a 2 pacientes que presentan un empeoramiento de la psoriasis.

El valor medio del prurito ha sufrido un descenso significativo desde el primer y durante los 4 meses de tratamiento. Continúa descendiendo hasta el 9 mes que alcanza un valor medio de 0,33. Desde entonces aumenta de forma progresiva debido a 2 pacientes que sufren una recaída de la enfermedad. Esta mejora del prurito ha contribuido a la mejora en la calidad de vida del paciente.

Por otra parte, se ha observado una mejoría en el estado de salud general de los pacientes durante en tratamiento con adalimumab a través de termómetro de Euroqol. Este parámetro mostró valores significativamente superiores respecto a los basales en el tercer mes. Aunque no se demostró aumento estadísticamente significativo en el resto de los meses, probablemente en relación al tamaño muestral,

se observa una tendencia al alza hasta el sexto mes, alcanzando un valor medio de 82,5. Posteriormente este valor disminuye ligeramente.

Por último, respecto a la mejora subjetiva del dolor articular, no se demostró una mejoría estadísticamente significativa, probablemente en relación al tamaño de la muestra estudiada. Sin embargo, se observa una tendencia hacia disminución del valor medio desde el primer mes y durante todo el tiempo evaluado el tratamiento con adalimumab, alcanzando un valor mínimo medio al cuarto mes de 1,5.

### **Uso de medicación tópica concomitante**

La frecuencia de aplicación tópica descendió desde el primer mes y al tercer mes solo el 12,5 % usaban tratamiento tópico más de 2 veces por semana.

Esta disminución de la aplicación de terapia tópica supone una mayor comodidad para los pacientes al reducir la dedicación de tiempo para el blanqueamiento de sus lesiones.

### **Cumplimiento del tratamiento**

La adherencia al tratamiento fue perfecta. Ningún paciente olvidó administrarse la medicación. Esto muestra la comodidad y facilidad de cumplimiento del tratamiento. De esta manera, la adherencia al tratamiento contribuye a la eficacia del mismo.

## **Correlación entre la percepción del médico y el paciente**

Se observó una buena correlación entre PGPA y el PASI siendo significativa desde el segundo mes ( $p < 0,05$ ).

## **Perfil de seguridad**

Adalimumab ha presentado un buen perfil de seguridad y tolerancia. En el estudio se han referido 2 reacciones locales a la inyección, que coincide con el efecto más frecuentemente asociado al tratamiento con adalimumab en los ensayos clínicos.

Se han registrado 3 infecciones, de carácter leve con buena evolución y que no requirieron ingreso hospitalario.

Se ha observado una alteración de las transaminasas reversible en un paciente en probable relación con un hígado graso.

Ningún efecto adverso grave ha sido referido y no ha implicado la suspensión del tratamiento. No se han observado infecciones graves, ni tumores, enfermedades desmielinizantes o descompensación de insuficiencia cardíaca.

## **Valoración global**

## Valoración global

Se ha realizado un estudio prospectivo, abierto, no randomizado, de serie de casos clínicos, en el cual se ha incluido 107 pacientes con psoriasis severa en placas (61 pacientes hombres y 46 pacientes mujeres).

Tras valorar la historia del paciente, teniendo en cuenta en la fase de la enfermedad en la que se encuentra, los tratamientos previos realizados, la afectación articular, junto a la exploración física, la situación personal del paciente y las expectativas del mismo, se decide comenzar tratamiento con uno de los 4 fármacos biológicos:

Tratamiento con etanercept: 48 pacientes.

Tratamiento con infliximab: 26 pacientes.

Tratamiento con efalizumab: 25 pacientes.

Tratamiento con adalimumab: 8 pacientes.

En cuanto al sexo, en todos los tratamientos excepto infliximab el número de mujeres es similar al de hombres, siempre siendo superior el de los hombres. En el tratamiento con infliximab se observa un número sensiblemente superior de hombres que mujeres (19H/7M). Este grupo representa los pacientes con psoriasis más severa que es más frecuente en los hombres. (266)

En cuanto a la edad, los 4 grupos de pacientes son muy homogéneos. La media de edad más elevada se observó en el grupo de efalizumab con 57 años, mientras que el resto de los tratamientos los rangos de medias se observaron muy similares entre 46 y 45 años.



Esta diferencia observada en los pacientes con efalizumab puede deberse a que en este grupo se incluyeron pacientes con una mayor número de enfermedades concomitantes, sobre todo patologías cardíacas, más frecuentes en población con mayor edad, donde en uso de antiTNF hay que valorarlo según la severidad de la insuficiencia cardíaca.

En cuanto al tiempo de evolución de la psoriasis, todos los grupos presentan medias similares con un rango de medias desde 16 hasta 21,8 años. Estos datos sugieren que los pacientes estudiados en el estudio presentan la mayoría una psoriasis de largo tiempo de evolución.

Se han incluido 25 pacientes con artritis psoriásica: 15 en tratamiento con etanercept, 6 en tratamiento con infliximab y 4 en tratamiento con adalimumab. Este ha sido un criterio de elección para incluir los pacientes en tratamiento con antiTNF y no en tratamiento con efalizumab. La proporción mayor se incluyó en tratamiento con adalimumab en parte porque en ese momento estaba aprobado solo para artritis psoriásica. Durante el tratamiento con infliximab se ha diagnosticado un caso de artritis psoriásica aunque la paciente refería años antes un brote de artritis en rodillas que no había sido diagnosticado como artritis psoriásica. Se han observado 2 brotes de artritis en pacientes ya diagnosticados de artritis psoriásica durante el tratamiento con etanercept y 3 casos de empeoramiento de artritis psoriásica con infliximab y uno con adalimumab. Aunque son tratamientos que tienen como indicación la artritis psoriásica, en algunos casos, como se ha valorado en los ensayos clínicos, podemos observar artritis de novo o exacerbaciones de esta enfermedad. (268).

En el estudio se han incluido 10 pacientes con hepatitis B pasada y 1 paciente con hepatitis crónica con hepatitis C. En ninguno de estos pacientes hemos observado complicaciones asociadas, tras una vigilancia analítica durante el periodo de tiempo evaluado.

Se han observado 34 mantoux positivos, veintidós de ellos comenzaron tratamiento con fármacos anti-TNF. Tres pacientes que comenzaron tratamiento con etanercept y 2 en tratamiento con efalizumab referían antecedentes de tuberculosis pulmonar tratada. Todos los pacientes realizaron quimipprofilaxis con isoniacida 300 mg al día durante 9 meses y comenzaron un mes antes de comenzar el tratamiento con biológicos. No hemos observado signos de reactivación de tuberculosis previa ni ningún caso de tuberculosis durante el periodo evaluado.

La valoración de las enfermedades concomitantes dividido con el número total de pacientes incluidos en cada tratamiento, muestra un mayor número en el tratamiento con efalizumab: 1,8 frente a 1,22 con adalimumab 1,05 con etanercept y 0,92 con infliximab. Estos datos pueden estar en relación con una mayor edad de los pacientes que se incluyeron con efalizumab, que presentan más patologías asociadas y en parte que esté criterio pudo influir en la elección de este tratamiento. La enfermedad concomitante más frecuentemente asociada ha sido la hipercolesterolemia presente en 32 pacientes (30%) seguida de la hipertensión 26 (24%) y la diabetes mellitus 12 (11%). Estos datos apoyan la posible asociación de la psoriasis con estas enfermedades. (268-272)

Se han registrado los tratamientos previos realizados por los pacientes antes de comenzar cada tratamiento y se ha valorado globalmente su número dividido por el número de pacientes en cada tratamiento. Se ha observado que los pacientes que comenzaron tratamiento con infliximab habían realizado más tratamientos previos: 3,03 frente a 2,62 con adalimumab, 2,27 con etanercept, y 1,64 con efalizumab. Estos datos sugieren que los tratamientos previos realizados por el paciente pudieron influir en nuestra decisión de optar por el infliximab como terapia en pacientes con más tratamientos previos, es decir, más resistente a tratamiento o con psoriasis más severas que requirieron más tratamientos. El terapia previa más frecuente antes de incluir los pacientes en el estudio fue la ciclosporina, con un total de 67 pacientes y ésta también fue más frecuentes en cada uno de los grupos de pacientes con los diferentes biológicos excepto en el tratamiento con adalimumab. En este grupo el metotrexato fue el fármaco más frecuente, probablemente este dato está asociado a que en este tratamiento se incluyeron pacientes con artritis psoriásica en mayor proporción, en los cuales la ciclosporina no es un fármaco eficaz.

Veintidós pacientes habían sido tratados con fármacos biológicos antes de incluirse en los grupos de estudio y durante el periodo evaluado 16 pacientes realizaron más de un tratamiento biológico. El grupo de infliximab presentó el número más elevado de tratamientos previos dividido por el número total de pacientes: 0,5 seguido de adalimumab 0,37, efalizumab 0,2 y etanercept 0,16. Se eligió como primera opción tratamiento con etanercept en 8 de los 16 pacientes que realizaron múltiples tratamientos, 5 pacientes comenzaron con efalizumab, 2 con infliximab y uno con adalimumab. Doce de los 16 pacientes respondieron al segundo tratamiento. Un paciente recibió tratamiento con etanercept, infliximab y efalizumab sin mejoría. Dos

pacientes suspenden el primer tratamiento no por falta de eficacia sino por efectos secundarios: uno de ellos en tratamiento con infliximab por una reacción urticarial inmediata a la infusión y otro paciente por una posible hepatitis secundaria a tratamiento con etanercept. Seis de los pacientes que suspenden el tratamiento con etanercept fueron buenos respondedores pero presentan una pérdida de eficacia a medio plazo. Por el contrario 4 de los 5 pacientes que suspenden tratamiento con efalizumab suspendieron el tratamiento en los 4 primeros meses por falta de eficacia. Estos datos sugieren que aunque un paciente no muestre una buena respuesta a un fármaco biológico no implica una mala respuesta a otros agentes biológicos. (204,273)

Si realizamos una valoración de los datos báseles al comenzar cada uno de los tratamientos, observamos que los pacientes con infliximab presentaban el PASI y BSA más elevados. La valoración del paciente a través del PGPA y prurito mostraron los valores más altos también en el grupo de infliximab. Todo ello refleja que los pacientes con una psoriasis más severa se incluyeron en este grupo. Por otro lado el valor más bajo del Termómetro de Euroqol, como parámetro que evalúa el estado de salud general, fue referido por los pacientes tratados con adalimumab, a pesar de estar asociado a valores más bajos PASI, BSA báseles. Esto podría estar asociado a la artritis psoriásica, que en el grupo de adalimumab mostraba un mayor porcentaje de casos.

Todos estos datos, constituyen un sesgo en la interpretación global si queremos comparar la eficacia de los tratamientos. En contra del tratamiento con infliximab, está la selección de los pacientes con una psoriasis más severa.

Sin poder realizar un estudio comparativo, debido a que no es una muestra aleatorizada, ni doble ciego podemos observar tendencias en los tratamientos evaluados.

Infliximab se ha mostrado como el fármaco más rápido y eficaz en los 2 primeros meses.

Etanercept es el agente biológico que muestra un mayor porcentaje de paciente que alcanzan el PASI 75 y 90 al cuarto mes y seguido por infliximab.

Efalizumab es el fármaco con más abandonos en el periodo de inducción por falta de eficacia (32% de los pacientes).

Adalimumab ha mostrado unos resultados inferiores al tratamiento de infliximab y etanercept y superiores a efalizumab.

En el tratamiento con etanercept y adalimumab hemos observado pérdida de eficacia en pacientes que son buenos respondedores. El aumento de dosis en los pacientes en tratamiento con etanercept no ha conseguido el control de la psoriasis. Por el contrario, destacamos que no se ha observado pérdida de eficacia en los pacientes respondedores en tratamiento con efalizumab. Por otro lado, en aquellos pacientes que no alcanzan el PASI 75 con infliximab , su asociación con ciclosporina ha mostrado un control muy rápido y eficaz de la psoriasis tras una o dos infusiones, alcanzando en todos ellos un PASI 90.

En todos los tratamientos se ha observado un curso paralelo de todos los parámetros tanto los valorados por el médico como por el paciente.

La mejoría en el estado de salud en general, reflejada por el termómetro de Euroqol, ha sido más evidente en el tratamiento con infliximab y adalimumab. En parte debido a que son los grupos con menores niveles basales.

El uso de terapia tópica concomitante ha disminuido en los cuatro tratamientos evaluados. Ha contribuido al control de pequeños brotes de psoriasis observados en todos los tratamientos y de la mayoría efectos cutáneos registrados en el tratamiento con efalizumab. Su influencia en la efectividad de los tratamiento, creemos que ha sido poco relevante, al observar una disminución importante del uso concomitante de terapia tópica desde en primer mes de tratamiento.

El cumplimiento terapéutico ha sido perfecto en el tratamiento con infliximab y adalimumab. El mayor número de fallos terapéuticos se han observado con etanercept probablemente porque es el fármaco que requiere 2 inyecciones semanales en el periodo de inducción, frente la frecuencia semanal en efalizumab y quincenal en adalimumab.

Los cuatro tratamientos han mostrado un buen perfil de seguridad y tolerancia. Aunque destacamos los brotes de artritis observados en el tratamiento con infliximab y etanercept. Hemos registrado un caso de mononeuritis múltiple con buena evolución tras suspensión del tratamiento con infliximab. También reseñamos los 2 casos de hepatitis en probable relación con etanercept y el síndrome linfoproliferativo observado en el tratamiento con efalizumab. Por ello creemos que son necesarios estudios analíticos que incluyan perfil hepático y sistemático de sangre para valorar estas alteraciones. Por último destacar los brotes de guttata observados en todos los tratamientos, como forma predominante de recaída de la enfermedad, así como el cambio de morfología de la psoriasis en el tratamiento con efalizumab.

# **CONCLUSIONES**

## **CONCLUSIONES**

- En condiciones de práctica clínica habitual, el adalimumab, efalizumab, etanercept e infliximab han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la psoriasis crónica en placas durante el periodo de inducción. Los tres fármacos Anti-TNF consiguieron una rápida mejoría en las lesiones.

-Se ha demostrado un mantenimiento de la eficacia respecto a los valores basales en el tratamiento con efalizumab y en la mayoría de los pacientes con fármacos Anti- TNF, aunque hemos observado una pérdida de eficacia en algunos pacientes, buenos respondedores, en tratamiento con etanercept, infliximab y adalimumab a medio plazo. La combinación de ciclosporina e infliximab es una buena opción en algunos pacientes, observándose un efecto sinérgico y muy rápido en el control de las lesiones.

- Tanto la terapia continua como intermitente han mostrado ser eficaces en el tratamiento con etanercept y efalizumab. Sin embargo los valores basales en el segundo ciclo reflejan una menor severidad de las lesiones. Se ha observado una tendencia a realizar ciclos de tratamientos más largos en los sucesivos ciclos de la terapia intermitente.

-El BSA, PGA-s y PGA-ch han presentado un curso paralelo al PASI.

-A través del PGPA, escala de prurito y termómetro de Euroqol, valorados por el paciente, hemos observado una mejoría significativa en la psoriasis y en el estado de salud general de los pacientes.

- El uso de tratamiento tópico concomitante disminuye desde el primer mes de tratamiento. Su participación en la mejoría ha sido escasa al observar una reducción importante de la frecuencia de uso de agentes tópicos al comenzar el tratamiento con los fármacos biológicos estudiados. Destacamos su contribución en



**el control de pequeños brotes de psoriasis guttata y lesiones residuales observados durante el periodo estudiado con todos los fármacos biológicos y en particular en el control de efectos secundarios cutáneos que se han presentado durante el tratamiento con efalizumab.**

**-El cumplimiento terapéutico ha sido excelente. De esta manera se ha contribuido a la mejora en la efectividad de estos fármacos. La buena adherencia a los tratamientos muestra que son fármacos cómodos y de fácil cumplimiento terapéutico.**

**-Existe una buena correlación entre la percepción del paciente y el médico, valorada a través de PASI y PGPA.**

**-Todos los fármacos evaluados presentan un buen perfil de seguridad y tolerancia. Se han observados efectos graves poco frecuentes y en escasas ocasiones han sido motivo de suspensión del tratamiento. No obstante es necesario un control clínico y analítico para detección de efectos adversos potenciales, poco frecuente pero bien definidos, como alteraciones de la función hepática, procesos hematológicos o neurológicos. Destacamos la aparición de exacerbaciones de la enfermedad como psoriasis guttata con todos los agentes biológicos y en particular cambios en la morfología de la psoriasis no referidos previamente por los pacientes en tratamiento con efalizumab.**

# **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrándiz C, Bordas X, García- Patos V, et al. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol* 2001; 15: 20-3.
2. Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995; 132: 236-44.
3. Rapp SR, Felman SR, Exum ML et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical disease. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401-7.
4. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137(3):280-4.
5. Gelfand JM, Felman SR, Stern RS, et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(5): 704-8.
6. Jobling R, Naldi L. Assessing the impact of psoriasis and the prevalence of qualitative research. *J Invest Dermatol* 2006; 126 (7): 1438-40.
7. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, et al. Successful treatment of psoriasis improves psoriasis-specific but not more general aspects of patient's well-being. *Br J Dermatol* 2004; 151(6):1219-26.
8. Schmid-Ott G, Kunsebeck HW, Pager B, et al. Significance of the stigmatization experience of psoriasis patients: a 1-year follow-up of the illness and its psychosocial consequences in men and women. *Acta Derm Venereol* 2005; 85(1): 27-32.
9. **Sanz-Sánchez T**, Romero-Maté A, Cordoba S, et al. Acantholytic dermatosis in psoriatic patient with methotrexate toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 (15) (10.1111/j.1468-3083.2007.02551).

10. Lebwohl M, Menter A, Koo J et al. Case studies in severe psoriasis: a clinical strategy. *J Dermatol Treat* 2003; 14 (suppl 2): 26-46.
11. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S94-100.
12. Gamo R, López-Esteban JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (1): 1-17.
13. Langley RG, Gupta AK, Cherman AM. Biologic therapeutics in the treatment of psoriasis. Part 1: review. *J Cutan Med and Surgery* 2007; 11(3): pp 99-122.
14. Smith CH, Anstey AV, Barrer JNWN, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis. 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153(3): 486-97.
- 15 Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-204.
16. Culy CR, Keating GM. Etanercept : an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62 (17): 2493-537.
17. Malaviya R, Sun Y, Tan JK, et al. Etanercept induces apoptosis of terminal dendritic cells in psoriatic plaques of responding patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (4): 590-7
18. Mahiques L, Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, et al. Estudio de las poblaciones linfocitarias en las lesiones de psoriasis tras el bloqueo del factor de necrosis. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98:539-44.
19. Esposito M, Mazzotta A, Casciello C, et al. Etanercept at Different Dosages in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A Case Series. *Dermatology* 2008; 216 (4):355-360.
20. Etanercept (Embrex®) (package insert). Thousand Oaks, CA: Immunex Corp; 2007.

21. Keystone E, Schiff M, Kremer J, et al. Once weekly administration of 50 mg etanercept (EMBREL): a phase 3 clinical trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48 Suppl. S653 : 1707.
22. Boehncke W-H, Brasie RA, Barker J, et al. Recommendations for use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20 (8): 988-998.
23. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, et al. From the medical board of The National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 94-105.
24. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Eng J Med* 2003; 349: (21): 2014-22.
25. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139 (12):1627-32.
26. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, et al. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(5):887-9.
27. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol* 2005; 153 (6): 1192-9.
28. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152 (6): 1304-12.
29. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (4): 598-603.

30. Langley RG, Gordon KB. Duration of remission of biologic agents for chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2007; 6(12):1205-12.
31. Papp KA. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298(1):7-15.
32. Krueger GG, Elewski B, Papp K, et al. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (3 suppl 2): S 112-9.
33. Goldsmith DR, Wagstaff AJ. Etanercept: a review of its use in the management of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6 (2):121-36.
34. Elewski B, Strober B, Tying S, et al. Etanercept 50mg once weekly sustains safety and efficacy for up to 96 weeks in plaque psoriasis patients (poster). 15 th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology; 2006 Oct 4-8 ; Rhodes.
35. Tying S, Poulin Y, Langey R, et al. A 96 week phase 3 study of safety and efficacy of etanercept 50mg twice weekly in patients with psoriasis (poster). 64 th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 2006 Mar 3.7; San Francisco.
36. Tying S, Poulin Y, Langey R, et al. Safety and efficacy profiles of etanercept for 114 weeks in patients with moderate to severe psoriasis (poster) 65 th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology ; 2007 Feb 2-6: Washington, DC.
37. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, Jahreis A. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143(6):719-26.
38. Gottlieb A. Etanercept for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatology Therapy* 2004; 17: 401-8.
39. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-7.

40. Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. *Br J Dermatol* 2002; 146 (1): 118-21.
41. Moore A, Wright E, Ostrowski L, et al. Etanercept and narrowband UVB combination therapy for plaque-type psoriasis shortens onset of action in both adults and children (poster). 64 th Annual Meeting of American Academy of Dermatology 2006 Mar 3-7; San Francisco (CA).
42. Smith EC, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol*. 2008 May; 47(5):514-8.
43. Ortiz A, Yamauchi PS. A treatment strategy for psoriasis: transiting from systemic therapy to biologic agents. *Skin med* 2006; 5(6):285-8.
44. Yamauchi PS, Lowe NJ. Etanercept therapy allows the tapering of methotrexate and sustained clinical responses in patients with moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol*. 2008 Feb; 47(2):202-4.
45. Sánchez-Carazo JL, Santos LM, Martínez VO. Safety of etanercept in psoriasis: a critical review. *Drug Saf* 2006; 29 (8): 675-85.
46. Ducharme E, Weinberg JM. Etanercept. *Expert Opin Biol Ther* 2008 Apr; 8(4):491-502.
47. Fleischman R, Iqbal I, Nandeshwar P, et al. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf* 2002; 25(3):173-97.
48. Zeltser R, Tanck C, Holyst MM, et al. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumour necrosis factor alpha receptor. FC Fusion protein. *Arch Dermatol* 2001; 137: 893-9.

49. Tobin A-M, Kirby B. TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriasis arthritis. *Biodrug* 2005; 19 (1): 47-57.
50. Scheinfeld. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers: etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatol Treat* 2004 15; 280-294.
51. Derk CT, De Horatius RJ. Tuberculosis tonsilitis in a patient receiving etanercept treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 372.
52. Manadan AM, Block JA, Sequeiro W. Mycobacteria tuberculosis peritonitis associated with etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 526.
53. Sumner W, Feldman SR. Conversion to positive tuberculosis test during etanercept treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2007; 6(10):1048.
54. Slifmam NR, Gershon SK, Lee JH et al. Listeria monocytogenes infections as a complication of treatment with tumour necrosis factor alpha-neutralising agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (2):319-24.
55. Phillips K, Husni ME, Calzón EW, et al. Experience with etanercept in an academia medical centre: are infection rates increased?. *Arthritis Rheum* 2002; 47 (1): 17-21.
56. Elwood RL, Pelszynski MM, Corman LI. Multifocal septic arthritis and osteomyelitis caused by group A Streptococcus in a patient receiving immunomodulating therapy with etanercept. *Pediatric Infect Dis J* 2003; 22: 286-8.
57. Smith D, Letendre S. Viral pneumonia as a serious complication of etanercept therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136: 174.
58. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (4): 580-4.



59. Allen EJ, Hurley Y, Leonardi C. Etanercept therapy in psoriasis patients with hepatitis C (poster). 63rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology ; 2005 Feb 18-22; New Orleans (LO).
60. Alcaide AJ, Barrera MV, Habicheyn S, et al. Safety of etanercept therapy in a patient with psoriasis, Down's syndrome and concomitant hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Mar 18. [Epub ahead of print]
61. Zein NN, Etanercept Study Grupo. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42 (3):315-22.
62. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, et al. Etanercept for treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (19): 1093-8.
63. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol* 2006; 45 (6): 689-92.
64. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-11.
65. Smith CH, Ormerod AD. British guidelines on the use of biological therapies for psoriasis: a note of clarification on the role of etanercept. *Arch Dermatol* 2007; 43(12):1595-6.
66. Romero-Maté A, Garcia-Donoso C, Córdoba-Guijarro S et al. Efficacy and safety of Etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8(3):143-155.
67. Antoni C, Braun J. Side effects of anti- TNF therapy: current knowledge. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 suppl. 28: S152-157.

68. Gottlieb AB, Leonardo CL, Goffe BS, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (3 suppl 2): S 92-100.
69. Fryrear 2nd RS, Wiggins AK, Sanguenza O, et al. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma of the penis in a patient with psoriasis on etanercept therapy (letter). *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (6): 1026.
70. Ly L, Czarnecki D. The rapid onset of multiple squamous cell carcinomas during etanercept treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 157(5):1076-8.
71. Fulchier GJ, Salvaggio H, Drabick JJ, et al. Eruptive latent metastatic melanomas after initiation of antitumor necrosis factor therapies. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: S65-7.
72. Mohan N, Edward ET, Cupp TR, et al. Desmyelination occurring during anti-tumour necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-9.
73. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology* 2001; 57:1885-8.
74. Gomez-Gallego M, Meca-Lallana J, Fernandez-Barreiro A. Multiple sclerosis onset during etanercept treatment. *Eur Neurol*. 2008; 59(1-2):91-3
75. Lee H-H, Song I-H, Friedrich M, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic disease during application of tumour necrosis factor-alpha antagonist. *Br J Dermatol* 2007; 156: pp 486-491.
76. Wollina U, Hansel G, Koch A, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(1):1-14.

77. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int* 2008; 28(5):718-20.
78. Lewkowick D, Gottlieb A. Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Therapy* 2004; 17: 364-75.
79. Hawrot AC, Metry DW, Theos AJ, et al. Etanercept for psoriasis in the pediatric population: experience in nine patients. *Pediatr Dermatol* 2006; 23(1): 67-71.
80. Kress DW. Etanercept therapy improvements symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis.(letter). *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (3 suppl 2):S126-8.
81. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2008; 358(3):241-51.
82. Fabrizi G, Guerriero C, Pagliarello C. Etanercept in infants: suberythrodermic, recalcitrant psoriasis in a 22 month-old child successfully treated with etanercept. *Eur J Dermatol*. 2007; 17(3): 245.
83. García-Patos Briones. Seguridad de etanercept. *Actas dermatosifiliogr* 2005; 96(supl 3):25-32.
84. Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, et al. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46(5):366-8.
85. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(4):695-8.

86. Otermin I, Elizondo G, Zabaleta J, et al. Etanercept and pregnancy. *An Sist Sanit Navar*. 2007; 30(3):491-3.
87. Gottlieb A, Masud S, Ramamurthi R, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 68-75.
88. Winterfield LS, Mender A. Infliximab. *Dermatol Therapy* 2004; 17: 409-26.
89. Newlan MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, Von Zumbush type. *Int J Dermatol* 2002; 41: 449-52.
90. O'Quinn RP, Millar JL. The effectiveness of tumour necrosis factor alpha antibody (infliximab) in treating recalcitrant psoriasis: a report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2002; 138 (5): 644-8.
91. Vieira Serrão V, Martin A, Lopez MJ. Infliximab in recalcitrant generalized pustular arthropatic psoriasis. *Eur J Dermatol* 2008;18 (1):71-3.
92. Yazici Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring by rheumatologists for methotrexate-, etanercept-, infliximab-, and anakinra -associated adverse events. *Arthritis Rheum* 2003; 48(10): 2769-72.
93. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial . *Lancet* 2001; 357:1842-7.
94. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:534-42.
95. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment result in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005; 152:954-60

96. Reich K, Natsis FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate- to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366 (9494):1367-74.
97. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 31-44.
98. Ahmad K, Rogers S. Three years' experience with infliximab in recalcitrant psoriasis. *Clin Experimental* 2006; 31:630-3.
99. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1161-8.
100. Smith CH, Jackson K, Bashir SJ, Perez A, et al. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol* 2006; 155: pp160-9.
101. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The Dermatology Life Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 156 (5): 945-50.
102. Griffiths CEM, Papp K, Nestle F et al. Infliximab (IFX) treatment results in significant quality of life (QoL) improvement among patients with moderate to severe psoriasis- result from EXPRESS study. *J Eur Dermatol Venereol* 2005; 19 (Suppl.2): FC 13.15 (Abstr.)
103. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al. The infliximab Multinational Psoriasis Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1038-43.
104. Van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active Psoriasis Arthritis through

one year of treatment: Results from the induction and maintenance Psoriasis Arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum* 2007; 56(8):2698-707

105. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB. Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:125-35.

106. Gach JE, Berth-Jones J. Successful treatment of recalcitrant psoriasis with a combination of infliximab and hydroxyurea. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 226-8.

107. Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2005 Mar; 24(1):37-45.

108. Mahé E, Descamps V, Grossin M, et al. CD30+ T-cell lymphoma in patient with psoriasis treated with ciclosporin and infliximab. *Br J Dermatol* 2003; 149: 170-3.

109. Barde C, Thielen AM, Kuenzli S, et al. Treatment of plaque psoriasis by sequential therapy with two “ biologics”: the “ hit and run” approach, a report of two cases. *Br J Dermatol* 2006; 155: 211-3.

110. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor antagonist. *Drug Saf* 2004; 27: 307-24.

111. Hanauer SB. Safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 suppl 4: 16-22.

112. Farell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn’s Disease: a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 914-24.

113. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody response to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn’s disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(7): 542-53.

114. Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor alpha antagonist. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1181-92.
115. Crum NF, Ledesma ER; Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor alpha antagonist. *Medicine* 2005; 84: 291-302.
116. Remicade®. Infliximab package insert: Malvern, Pa: Centocor, INC; 2007.
117. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumour necrosis factor alpha-neutralising agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
118. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reaction of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonist. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-72.
119. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-neutralizing agent. *N Eng J Med* 2001; 345: 1098-104.
120. Parra Ruiz J, Ortego Centeno N, Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazide. *J Rheumatol* 2003; 30:1657-8.
121. Van de Klooster JM, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM et al. Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergilosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2327-9.
122. Gluck T, Linde H-J, Scholmerich J, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy and *Listeria monocytogenes* infection: report of two cases (letter). *Arthritis Reum* 2002; 46: 2255-7.
123. Warris A, Bjornklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy (letter). *N Eng J Med* 2001; 344: 1099-100.

124. Singh SM, Rau N, Cohen LB, et al. Cutaneous nocardiosis complicating management of Crohn's disease with infliximab and prednisone. *CMAJ* 2004 Oct 26; 171(9): 1063-4.
125. Chan ATY, Cleeve V, Daymond TJ. Necrotizing fascitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med* 2002; 78: 47-8.
126. Ritz MA, Jost R. Severe pneumococcal pneumonia following treatment with infliximab for Crohn's disease (letter). *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:327.
127. Sellam J, Bouvard B, Masson C, et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine* 2007; 74(2): 197-200.
128. Madonia S, Orlando A, Scimeca D et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:508-9.
129. Aslanidis S, Vassiliadis T, Pyrpasopoulou A, et al. Inhibition of THF alpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol* 2007; 26(2):261-4.
130. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-11.
131. Cohen RB, Dittrich KA. Anti-TNF Therapy and malignancy: a critical review. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 376-84.
132. Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical result, and safety. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 5:119-33.
133. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99: 3909-15.



134. Poulalhon N, Begon E, Lebbé C et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol* 2007; 156:329-36.
135. Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology* 2005; 211: 209-17.
136. Vereza MM. Psoriasiform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 54-57.
137. Thurber M, Feasel A, Stroehlein J, Hymes MR. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:439-40.
138. Volpe A, Caramaschi P, Carletto A. Psoriasis onset during infliximab treatment: description of two cases. *Rheumatol Int* 2006 26(12): 1158-60.
139. Lobel EZ, Korelitz BI, Warman JJ. Red man syndrome and infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:186.
140. Stratigos AJ, Antoniou C, Stamathiodaki S, et al. Discoid lupus erythematosus-like eruption induced by infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:150-3.
141. Klapman JB, Ene-Stroescu D, Becker MA, et al. A lupus-like syndrome associated with infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 176-8.
142. Sarzi-Puttini P, Ardizzone S, Manzionna G, et al. Infliximab induced lupus in Crohn's disease: a case report. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 814-17.
143. Vergara G, Silvestre JF, Betlloch I, et al. Cutaneous drug eruption to infliximab: report of 4 cases with an interface dermatitis pattern. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1258-9.
144. Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, et al. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology* 2003; 206:388-90.
145. Ken PD, Davis JM III, Davis MDP, et al. Bullous skin lesions following infliximab infusion in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2257-8.

146. Wang LC, Medenica MM, Shea CR, et al. Infliximab-induced eczematid-like purpura of Doucas and Kapetenakis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:157-158.
147. Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(4): 424-30
148. Norambuena R X, Mallol J, Ríos M G, et al. Therapeutic effects of the anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, infliximab, in four children with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Allergol Immunopathol.* 2007; 35(2):52-6.
149. Rott S, Küster RM, Mrowietz U. Successful treatment of severe psoriatic arthritis with infliximab in an 11-year-old child suffering from linear psoriasis along lines of Blaschko. *Br J Dermatol.* 2007; 157(1):191-2.
150. Pereira TM, Vieira AP, Fernandez JC, et al. Anti-TNF-alpha therapy in childhood pustular psoriasis *Dermatology* 2006; 213(4):350-2.
151. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385- 2392.
152. Werther WA, Gonzalez TN, O' Connor SJ, et al. Humanization of anti-lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 monoclonal antibody and reengineering of the humanized antibody for binding to rhesus LFA-1. *J Immunol* 1996; 157: 4986-95.
153. VanNoesel C, Miedema F, Brouwer M, et al. Regulatory properties of LFA-1 alpha and beta Caín in human T-lymphocyte activation. *Nature* 1988; 33: 850-2.
154. Jullien D, Prinz JC, Langley RGB et al. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab (Raptiva): mechanism of action. *Dermatol* 2004; 208: 297-306.

155. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11 a antibody. *Arch Dermatol* 2002; 138: 591-600.
156. Krueger JG. The immunologic basis for treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23.
157. Mortensen DL, Walicke PA, Wang X et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple weekly subcutaneous efalizumab doses in patients with plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 286-98.
158. Van de Kerkhof PCM. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006, 20: 639-650
159. Raptiva ®: efalizumab (package insert). South San Francisco, CA: Genentech , Inc (2007)
160. Selenko-Gebauer N, Karlhofer F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol* 2007 156 (suppl.2): 1-6.
161. Colsman A, Carrascosa JM, Ferrandiz C, et al. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar psoriasis with efalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Apr 10. [Epub ahead of print]
162. Leonardi C, Menter A, Hamilton T, et al. Efalizumab results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008; 158(5):1107-16.
163. Wozel G, Vitez L. Palmoplantar pustular psoriasis successful therapy with efalizumab after non-response to infliximab. *Acta Derm Venereol* 2008; 88(2):169-70.

164. Varma R, Cafardi JA, Cantrell W, et al. Safety and efficacy of subcutaneously administered efalizumab in adults with moderate-to-severe hand and foot psoriasis: an open-label study. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9(2):105-9.
165. Cohen DJ, Scherschun L. Case reports: practical experience with efalizumab in hand and foot psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(12):1224-30.
166. Stinco G, Piccirillo F, Patrone P. Treatment of palmoplantar pustular psoriasis with efalizumab: a quick response with early recurrence. *Eur J Dermatol* 2008;18(1):91-2.
167. Cid L, Silverio D. Rhabdomyolysis probably caused by interaction between efalizumab and provastatin. *Farm Hosp* 2007; 31:135-6.
168. Scheinfeld N. Efalizumab: a review of events reported during clinical trial and side effects. *Expert Opin. Drug Saf* 2006; 5:197-209.
169. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Eng J Med* 2003; 349: 2004-13.
170. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:3073-80.
171. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 425-433.
172. Menter A, Gordon KB, Carey W, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141:31-38.
173. Pariser DM, Gordon KB, Papp KA, et al. Clinical efficacy of efalizumab in patients with chronic plaque psoriasis: results from three randomized placebo-controlled PHase III trial: part I. *J Cuntan Med Surg* 2005; 9: 303-12.

174. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: the international, randomized, controlled phase III Clinical Acquired with Raptiva (CLEAR) trial. *Br J Dermatol* 2006; 155: 170-81.
175. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (4) (suppl 1): S171-S181.
176. Papp KA, Millar B, Gordon KB, et al. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S 164-70.
177. Gottlieb A, Halminton T, Caro I, et al. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S154-63.
178. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, et al. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 155(1):170-81.
179. Ortonne JP, Shear N, Shumack S, et al. Impact of efalizumab on patient-reported outcomes in high-need psoriasis patients: result of international, randomized, placebo-controlled Phase III Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial [NCT00256139. *BMC Dermatol* 2005; 5: 13.
180. Kragballe K. Efalizumab in the treatment of chronic plaque psoriasis: experiences from the largest psoriasis treatment centre in Denmark. *Br J Dermatol* 2007; 156 (suppl 2): 7-11.
181. Antoniou C, Stefanaki I, Stratigos G. The Greek experience with efalizumab in psoriasis from a University Dermatologic Hospital. *Br J Dermatol* 2007; 156 (suppl 2): 12-16.

182. Ferrándiz C, Carrascosa JM. Managing moderate-to-severe psoriasis with efalizumab: experience at a single Spanish institute. *Br J Dermatol* 2007; 156 (suppl 2): 24-29.
- 183 Lowes MA, Turton JA, Krueger JG, et al. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not prelude future use: a case series. *BMC Dermatol* 2005; 5:9.
184. Gisondi P, Giglio MD, Girolomoni G. Effective management of psoriasis symptom worsening during efalizumab therapy without discontinuing treatment: a case study. *J Dermatol Treat* 2006; 17:172-5.
185. Gisondi P, Girolomoni G. Combination of efalizumab and acitretin in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(2):247-8.
186. Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG et al. Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drug Dermatol* 2004; 3: 614-624.
187. Poulin Y, Papp KA, Carey W et al. A favourable benefic/ risk ratio with efalizumab: a review of the clinical evidence. *J Cutan Med Surg* 2006; 9 (suppl.1): 10-17.
188. Leonardi CL. Efalizumab an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S98-104.
189. Herraz P, Feito M, Sendagorta E, et al. Psoriasis en paciente VIH positivo. Eficacia con efalizumab. (póster) XXXV Congreso Nacional de Dermatología y Venereología, Granada, 13-16 junio, 2007.
190. Hassan A, Simon D, Simon H-U. Efalizumab –associated papular psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143(7): 900-6.
191. Hamilton T. Clinical considerations of efalizumab therapy in patients with psoriasis. *Sem Cutan Med Surg* 2005; 24: 19-27.

192. Menter A, Leonardi CL, Sterry W, et al. Long-term management of plaque psoriasis with continuous efalizumab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (4) (suppl 1): S182-8.
193. Menter A, Kardatzke D, Rundle AC, et al. Incidence and prevention of rebound upon efalizumab discontinuation. Poster presented at the 10<sup>th</sup> International Psoriasis Symposium, June 10-13, 2004, Toronto, Canada, 2004.
194. Margolis D, Bilker W, Hennessy S. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 139: 1425-9.
195. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, et al. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis results from a population –based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1425-9.
196. Costanzo A, Peris K, Talamonti M, et al. Long-term of plaque psoriasis with efalizumab an Italian experience. *Br J Dermatol* 2007; 156 (suppl 2): 17-23.
197. Bentley DD, Graves JE, Smith DI, et al. Efalizumab-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (5) (suppl):S242-S243.
198. Usmani N, Goodfield M. Efalizumab in the treatment of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2007; 143(7): 873-7.
199. Turner J. Efficacy and safety of efalizumab therapy in two pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 suppl 1: P 183.
200. Siegfried EC. Long-term follow-up of a child treated with efalizumab for atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2007; 143(8):1077-8.
201. Gómez M, Ruelas ME, Welsh O, et al. Clinical improvement of pityriasis rubra pilaris with efalizumab in a pediatric patient. *J Drugs Dermatol* 2007; 6(3):337-9
202. Daudén E, Oñate MJ. Efalizumab: ¿un tratamiento seguro para una enfermedad crónica?. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99 Supl 1: 18-28.

203. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 241-8.
204. Papoutsaki M, Chimenti M-S, Costanzo A, et al Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with others biologics. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 269-75.
205. Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 427-31.
206. Salfeld J, Kaymakcalan Z, Tracey D et al. Generation of fully human anti-TNF antibody D2E7. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (suppl): S57.
207. Gordon K, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 598-606.
208. Patel T, Leonardi C, Kang S, Gordon K. Treatment with adalimumab induces rapid normalization of epidermal keratinocytes in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52 (suppl 3): p201-p2816
209. Bang LM, Keating GM. Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Biodrugs* 2004; 18 (2):121-39.
210. Simpson D, Scott LJ. Adalimumab in psoriatic arthritis: *Drugs* 2006; 66(11):1487-1496.
211. Mease PJ. Adalimumab: an anti-TNF agent for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5 (11):1491-504.
212. Humira ® (package insert). North Chicago; IL: Abbott Laboratories; 2008.



213. Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatol in an adolescent. J Dermatol Treat* 2005; 16(5-6): 350-2.
214. Granneman RG; Zhang Y, Noetersheuser PA et al. Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic (PK/PD) relationships of adalimumab (Humira®), Abbott) in rheumatoid arthritis (RA) patients during Phase II/III clinical trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(9) (supp): S140.
215. Sheinfeld N. Adalimumab (Humira): a review. *J Drug Dermatol* 2003; 2(4):375-7.
216. Chen DM; Gordon KB, Leonardi C, Menter AM. Adalimumab efficacy and safety in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: preliminary findings from a 12 week dose ranking trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: S1.
217. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severe active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005 Oct; 52 (10):3279-89.
218. Menter MA, Gordon K, Leonardi C, et al. Adalimumab efficacy and safety result in patients with moderate severe chronic plaque psoriasis with and without psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:174.
219. Gordon KB, Bonish BK, Patel T et al. The TNF-alpha inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *British J Dermatol* 2005; 153: 945-53.
220. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(1):106-15.

221. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHANPION) Br J Dermatol. 2008; 158(3): 558-66
222. Leonardi C. Management of difficult to treat Psoriasis and Psoriatic Arthritis patients by transition to Adalimumab. J Am Acad Dermatol 2005; 52 (suppl 3): p190-p2775.
223. Salden MJ, Mortimer NJ, Hutchinson PE. Extensive plaque psoriasis successfully treated with adalimumab (Humira®). Br J Dermatol 2005; 152:1062-1094.
224. Blum R, Lebwohl M, Wong V, et al. Durability of treatment response in patients with moderate to severe psoriasis following withdrawal from or a dose reduction in adalimumab therapy. J Am Acad Dermatol 2005 (suppl 3): p180-p2737.
225. Melilli L, Shikier, Thomson C. Quality of life improvement as measure by EQ-5D is consistent with clinical response in moderate to severe plaque psoriasis patients treated with adalimumab. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19(suppl 2): P06.8
226. Wallace K, Gordon K, Langley R et al. Dermatologic Quality of Life in patient treat moderate to severe plaque psoriasis receiving 48 weeks of Adalimumab therapy. J Am Acad Dermatol 2005; 52 (suppl 3): P180-P2734.
227. Wallace KL, Leonardi C, Kempers, et al. General physical and mental health status in patients with moderate to severe plaque psoriasis receiving 48 weeks of adalimumab therapy. J Am Acad Dermatol 2005; 52(3 suppl):185 P2757.
228. Wallace KL, Bissonnette R, Leonardi C. Effects of adalimumab on health status as measured by EQ-5D in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2005; 52(3 suppl):181-P2741.
229. Shikier R, William MK, Okun MM et al. The validity and responsiveness of three quality of life the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health Qual Life outcomes 2006; 27, 4: 71.

230. Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, et al. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatol Treat* 2007; 18(1): 25-31.
231. Melilli L, Shikiar R, Thompson C. Minimum clinically important difference in the Dermatology Life Quality Index in moderate to severe plaque psoriasis patients treated with adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: AB 221
232. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158(3):549-57.
233. Gladman D, Mease P, Ritchlin C, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56 (2): 476-88.
234. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(4):637-41.
235. Beuthien W, Mellinghoff H-U, Von Kempis J. Skin reaction to adalimumab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1690-92.
236. Wells AF, Kupper H, Fischkoff S, et al. Injection-site reactions in adalimumab rheumatoid arthritis (RA) pivotal clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(supp I): 441.
237. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:35-45.
238. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, et al. Autoimmunity and anti-TNF alpha agents. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051(559-569).

239. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-155.
240. Scheinfeld N. Adalimumab (Humira): a brief review for dermatologist. *J Dermatolog Treat* 2004; 15(6):348-52.
241. Efde MN, Houtman PM, Spoorenberg et al. Tonsillar tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient receiving anti-TNF alpha (adalimumab) treatment. *Neth J Med* 2005; 63:112-114.
242. Ziakas PD, Giannouli S, Tzioufas AG et al. Lymphoma development in a patient receiving anti- TNF therapy. *Haematologica* 2003; 88: ECR 25.
243. Chiff MH, Cartas E, Spencer-Green G. Malignancies in rheumatoid arthritis (RA) clinical trial with adalimumab (HUMIRA®):arthritis Rheum 2003; 48 (9 suppl): S700.
244. Goiriz R, Daudén E, Pérez-Salas S, et al. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. *Clin Experimental Dermatol* 2006, 32: 176-9.
245. Gannes G, Ghoreishi M, Pope J, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF alpha inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143:223-231.
246. Beuthien W, Mellinghoff H-U, Von Kempis J. Skin reaction to adalimumab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1690-92.
247. Ferran M, Pujol RM. Seguridad de adalimumab. *Actas Dermosifogr* 2008; 99 supl 3: 15-24.
248. Dissemmond J, Grabbe S. Biologics in the treatment of psoriasis. *MMW Fortschr Med* 2006; 148 (38):42-4.

249. Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA. The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci*. 2006; 51 (11): 2045-7.
250. Mishkin DS, Van Deinse W, Becker JM, et al. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(8):827-8
251. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210:194-9.
252. Ortonne J-P. A paradigm for the systemic treatment of plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20,2s: 77-79.
253. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, et al. A study examining inter. and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severe Index, Physician's Global Assessment and Lattine System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol* 2006; 155: 707-13.
254. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 65-68.
255. Papp KA, Henninger E. Safe Psoriasis Control: A New Outcome Measure for the Composite Assessment of the Efficacy and Safety of Psoriasis Treatment. *J Cutan Med Surgery* 2005; 9(6):276-283.
256. Krueger G, Callis K. Potential of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Arch Dermatol* 2004; 140: 218-225.
257. Cohen, J, Cohen P, West, S.G, Aiken L.S. Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences 2003 (3rd ed.) Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
258. Bland M. An introduction to medical statistics 2000 (3rd ed), Oxford University Press.

259. Thas O; Rayner J. C. W, Best D. J. Tests for symmetry based on the one-sample wilcoxon signed rank statistic Communications in statistics. Simulation and computation 2005, vol. 34, n°4, pp. 957-973
260. **Sanz-Sánchez T**, Gonzalez-Arribas A, Daudén E, et al. Etanercept in treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Current daily practice. (póster). 21<sup>st</sup> World Congress of Dermatology. Buenos Aires (Argentina). 30 Septiembre-5 de Octubre 2007.
261. **Sanz-Sánchez T**, Daudén E, Gonzalez-Arribas A. et al. Eruptive warts during the treatment of psoriasis with etanercept. Cutis ( aprobado, pendiente de publicación).
262. **Sanz-Sánchez T**, Daudén E, Goiriz R, et al. Infliximab in the treatment of moderate to severe psoriasis. Current daily practice. (póster). J Eur Acad Dermatol 2007; 21suppl 1 p 97:55.( 2<sup>nd</sup> Internacional Congress on Psoriasis. Paris (Francia). 21-24 de Junio 2007)
263. Pedraz J, Daudén E, **Sanz- Sánchez T**, et al. Cycloporin a effectively control recalcitrant psoriasis resistant to biologic therapy.(poster) 65<sup>st</sup> Reunión Anual de la Academia Americana de Dermatología.Washington, 2 al 6 de febrero de 2007.
264. **Sanz-Sánchez T**, Gunhl G, Daudén E, et al. Efalizumab in the treatment of moderate-to severe psoriasis. Our experience. (póster). 21<sup>st</sup> World Congress of Dermatology. Buenos Aires (Argentina). 30 Septiembre-5 de Octubre 2007.
265. **Sanz-Sánchez T**, Daudén E, Pedraz J et al. Adalimumab in psoriasis. Our experience. (póster). J Eur Acad Dermatol 2007; 21suppl 1 p 96:55. 2<sup>th</sup> Internacional Congress on Psoriasis. Paris (Francia). 21-24 de Junio 2007.
266. Gupta MA, Gupta AK. Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life. Int J Dermatol 1995; 34(10): 700-3.

267. Rozenbaum M, Boulman N, Slobodin G, et al. Polyarthrititis flare complicating rheumatoid arthritis infliximab therapy: a paradoxical adverse reaction. *J Clin Rheumatol* 2006; 12(6): 269-71.
268. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007; 25(6):529-34
269. Puig-Sanz. L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica?. *Actas Derosifiliogr* 2007; 98: 396-402.
270. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(6): 506-9.
271. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, et al. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216(2): 152-5.
272. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet*. 2008; 45(2): 114-6.
273. Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Mahiques L, et al. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology* 2008; 216(4):312-6.